





# **Carboplatin-artige Porphyrinplatin(II)- Komplexe in der Tumorthherapie**

## **Systematische Synthese und Testung multifunktionaler Wirkstoffe**

Dissertation zur Erlangung  
des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)  
der Naturwissenschaftlichen Fakultät IV – Chemie und Pharmazie  
der Universität Regensburg



vorgelegt von  
**Nick Gruber**  
aus Cham  
2002

Diese Arbeit wurde angeleitet von Prof. Dr. H. Brunner

Das Promotionsgesuch wurde am 31. Oktober 2002 eingereicht.

Vorsitzender: Prof. Dr. M. Liefländer

Prüfungsausschuss: Prof. Dr. H. Brunner

Prof. Dr. E. von Angerer

Prof. Dr. A. Pfitzner

Das Kolloquium fand am 5. Dezember 2002 statt.



Die vorliegende Arbeit entstand von April 2000 bis Juli 2002 am Lehrstuhl Prof. Dr. H. Brunner, Institut für Anorganische Chemie der Universität Regensburg.

Meinem hochgeschätzten Lehrer,

**Herrn Prof. Dr. Henri Brunner**

danke ich für die vielschichtige und interdisziplinäre Themenstellung am Schnittpunkt von Anorganischer, Medizinischer und Organischer Chemie, sein stetes Interesse am Fortgang dieser Arbeit, die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen und das mir entgegengebrachte uneingeschränkte Vertrauen.



*Für Jasmin*



# Inhaltsverzeichnis

<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 KREBS.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 ALLGEMEINER ÜBERBLICK ÜBER THERAPIEFORMEN .....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 ZYTOSTATISCHE TUMORTHERAPIE .....</b>	<b>4</b>
1.3.1 Wirkungsweise von Zytostatika .....	4
1.3.2 Platinverbindungen als Zytostatika .....	7
1.3.2.1 Historischer Rückblick .....	7
1.3.2.2 Wirkmechanismus von Cisplatin.....	7
1.3.2.3 Klinischer Einsatz von Cisplatin .....	11
1.3.2.4 Pharmakologie und Toxikologie von Cisplatin.....	11
1.3.2.5 Weitere zytostatisch wirkende Platinverbindungen .....	12
<b>1.4 PHOTODYNAMISCHE TUMORTHERAPIE .....</b>	<b>14</b>
1.4.1 Historische Entwicklung .....	14
1.4.2 Klinische Anwendung der Photodynamischen Therapie .....	15
1.4.3 Wirkungsweise von Photosensibilisatoren .....	16
1.4.4 Anreicherungstheorien .....	19
1.4.4.1 Die LDL-Theorie der Akkumulation .....	19
1.4.4.2 Die pH-Theorie der Akkumulation .....	20
1.4.5 Weitere Photosensibilisatoren .....	21
<b>2 GRUNDGEDANKEN UND ZIELSETZUNG.....</b>	<b>25</b>
<b>3 CARBOPLATIN-ARTIGE PORHYRINPLATIN(II)-KOMPLEXE .....</b>	<b>27</b>
<b>3.1 DAS ZYTOSTATIKUM CARBOPLATIN.....</b>	<b>27</b>
3.1.1 Klinischer Einsatz von Carboplatin.....	27
3.1.2 Synthese von Carboplatin.....	28
3.1.3 Eigenschaften von Carboplatin.....	29
<b>3.2 SYNTHESE VON 1,1-CYCLOBUTANDICARBOXYLATO-LIGANDEN .....</b>	<b>30</b>

3.2.1 Motivation.....	30
3.2.2 Synthese von 3-Chlor-1,1-cyclobutandicarbonsäure .....	31
3.2.2.1 Umsetzung von 1,1-Cyclobutandicarbonsäure zum Säurechlorid.....	31
3.2.2.2 Radikalische Chlorierung des Säurechlorids .....	31
3.2.2.3 Hydrolyse des Säurechlorids zur Carbonsäure .....	33
3.2.2.4 Direkte Chlorierung von 1,1-Cyclobutandicarbonsäure .....	33
3.2.3 Synthese von 3-Hydroxy-1,1-cyclobutandicarbonsäure .....	34
3.2.3.1 1,3-Dibrom-2-benzyloxypropan .....	34
3.2.3.2 Ringschlussreaktion zum Cyclobutan-Derivat .....	35
3.2.3.3 Hydrogenolyse von 3-Benzyloxy-1,1-cyclobutandicarbonsäurediethyl- ester .....	36
3.2.3.4 Verseifung des Diethylesters .....	37
<b>3.3 SYNTHESE PORPHYRINOIDER LIGANDEN .....</b>	<b>38</b>
3.3.1 Das Strukturelement Porphyrin.....	38
3.3.1.1 Porphyrinnomenklatur .....	38
3.3.1.2 Porphyrine als 18 $\pi$ -Elektronen-Aromaten .....	39
3.3.2 Derivatisierung von Hämatoporphyrin .....	41
3.3.2.1 Motivation.....	41
3.3.2.2 Protoporphyrindimethylester 21 .....	41
3.3.2.3 Derivatisierung.....	42
3.3.2.4 Reduktion der Propionsäureester-Seitenketten zum Dialkohol .....	43
3.3.2.5 Synthese der zu verethernden Komponente.....	44
3.3.2.6 Verknüpfung der Hämatoporphyrin-Derivate mit Cyclobutandicarboxylat durch Veretherung .....	45
3.3.3 Derivatisierung von Tetraarylporphyrinen mit Polyethylenglykol-Seitenketten.....	46
3.3.3.1 Motivation.....	46
3.3.3.2 Grundlagen.....	47
3.3.3.3 Darstellung von Tetra- und Pentaethylenglykolmonomethylether .....	48
3.3.3.4 Synthese der <i>p</i> -substituierten Benzaldehyde .....	49
3.3.3.5 Synthese der <i>m</i> -, <i>p</i> -disubstituierten Benzaldehyde .....	51
3.3.3.6 Verschiedene Möglichkeiten der Porphyrinsynthese.....	51
3.3.3.7 Synthese unsymmetrisch substituierter Tetraarylporphyrine.....	56
3.3.3.8 Veretherung der Porphyrine mit dem Cyclobutandicarboxylat-Fragment .....	57

3.3.3.9 Hydrolyse der Ethylester-Seitenketten .....	59
3.3.4 Derivatisierung von Tetraarylporphyrinen mit Hydroxylgruppen .....	61
3.3.4.1 Motivation .....	61
3.3.4.2 Synthese des <i>p</i> -substituierten Benzaldehyds 78 .....	61
3.3.4.3 Synthese von Tetraarylporphyrinen mit Hydroxylgruppen .....	62
3.3.4.4 Hydrolyse der Ethylester-Seitenketten .....	63
3.3.5 Derivatisierung von Tetraarylporphyrinen mit Ammoniumsubstituenten .....	64
3.3.5.1 Synthese des unsymmetrisch substituierten Tetraarylporphyrins 83 mit Dimethylamino-Seitenketten .....	64
3.3.5.2 Veretherung des Porphyrins 83 mit dem Cyclobutandicarboxylat-Frag- ment .....	65
3.3.5.3 Quaternierung der Amine und Hydrolyse der Ethylester-Seitenketten .....	66
3.3.6 Derivatisierung von Tetraarylporphyrinen mit Zuckern .....	68
3.3.6.1 Synthese des <i>p</i> -substituierten Benzaldehyds 86 .....	68
3.3.6.2 Synthese des unsymmetrisch substituierten Tetraarylporphyrins 87 mit Glucosesubstituenten .....	68
<b>3.4 MODELL- UND AUSGANGSKOMPLEXE FÜR WEITERFÜHRENDE SYNTHESISCHRITTE .....</b>	<b>70</b>
3.4.1 Darstellung des Diaminocyclohexan(dichloro)platin(II)-Ausgangskomplexes 88 .....	70
3.4.2 Aktivierung von Cisplatin .....	71
3.4.3 Diamminplatin(II)-Komplexe mit nichtporphyrinoiden Abgangsgruppen .....	71
3.4.3.1 Darstellung der Diamminplatin(II)-Komplexe mit nichtporphyrinoiden Abgangsgruppen .....	71
3.4.3.2 Molekülstruktur von <i>cis</i> -Diammin(3-hydroxy-1,1-cyclobutandicarboxy- lato)platin(II) .....	72
3.4.4 Diaminplatin(II)-Komplexe mit nichtporphyrinoiden Abgangsgruppen .....	74
3.4.4.1 Darstellung der Diaminplatin(II)-Komplexe mit nichtporphyrinoiden Ab- gangsgruppen .....	74
3.4.4.2 Molekülstruktur von (±)- <i>trans</i> -1,2-Diaminocyclohexan(3-hydroxy-1,1- cyclobutandicarboxylato)platin(II) .....	76
<b>3.5 SYNTHESE VON PORPHYRINPLATIN(II)-KOMPLEXEN .....</b>	<b>78</b>

3.5.1 Diamminplatin(II)-Komplexe mit Tetraarylporphyrinen als Abgangsgruppen.....	78
3.5.1.1 Diamminplatin(II)-Komplexe mit Polyethylenglykol-Seitenketten .....	78
3.5.1.2 Diamminplatin(II)-Komplexe mit Hydroxylgruppen .....	80
3.5.1.3 Komplexierung des Tetraarylporphyrin-Liganden mit Ammoniumsubsti- tuenten mit Cisplatin .....	81
3.5.2 Diaminplatin(II)-Komplexe mit Tetraarylporphyrinen als Abgangsgruppen.....	82
3.5.2.1 Diaminplatin(II)-Komplexe mit Polyethylenglykol-Seitenketten .....	82
3.5.2.2 Diaminplatin(II)-Komplexe mit Hydroxylgruppen .....	84
3.5.2.3 Komplexierung des Tetraarylporphyrin-Liganden mit Ammoniumsubsti- tuenten mit <i>trans</i> -Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid .....	85
3.5.3 Löslichkeitsverhalten und Elementaranalysen.....	86
<b>4 SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN.....</b>	<b>87</b>
<b>4.1 INFRAROTSPEKTROSKOPIE .....</b>	<b>87</b>
<b>4.2 MASSENSPEKTROMETRIE.....</b>	<b>88</b>
<b>4.3 UV/VIS-SPEKTROSKOPIE .....</b>	<b>92</b>
<b>4.4 KERNRESONANZSPEKTROSKOPIE .....</b>	<b>96</b>
4.4.1 Analytik.....	96
4.4.2 Stabilitätsuntersuchungen von nichtporphyrinoiden Platinkomplexen .....	102
<b>5 PHARMAKOLOGISCHER TEIL.....</b>	<b>106</b>
<b>5.1 ALLGEMEINES .....</b>	<b>106</b>
<b>5.2 DIE J82-ZELLINIE .....</b>	<b>107</b>
5.2.1 In-vitro-Morphologie .....	107
5.2.2 Kultivierung der Zelllinie .....	107
<b>5.3 CHEMOSENSITIVITÄTSTESTS.....</b>	<b>108</b>
5.3.1 Aussaat der Zellen.....	108
5.3.2 Herstellung und Lagerung der Wirkstofflösungen .....	108
5.3.3 Substanzzugabe.....	108
5.3.4 Bestrahlung .....	109
5.3.5 Aufarbeitung des Zellversuchs und Messung der Zelldichte.....	109



5.3.6 Bestimmung der Wirksamkeit der Testsubstanzen .....	110
5.3.7 Screening .....	111
5.3.8 Dauerinkubation ohne Bestrahlung .....	121
5.3.9 Dauerinkubation mit Bestrahlung .....	126
<b>6 EXPERIMENTELLER TEIL .....</b>	<b>134</b>
<b>6.1 ALLGEMEINES .....</b>	<b>134</b>
6.1.1 Arbeitsbedingungen .....	134
6.1.2 Analytik .....	135
<b>6.2 ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN (AAV) .....</b>	<b>137</b>
6.2.1 AAV 1: Veretherung und Umesterung von Protoporphyrindimethylester .....	137
6.2.2 AAV 2: Reduktion der Hämatoporphyrinderivat-Ester zu Alkoholen .....	137
6.2.3 AAV 3: Darstellung der 4-Toluolsulfonsäureester .....	138
6.2.4 AAV 4: Veretherung der 4-Toluolsulfonsäureester mit 4-Hydroxybenzaldehyd ...	138
6.2.5 AAV 5: Synthese von Tetraphenylporphyrinen nach der Methode von ADLER und LONGO .....	138
6.2.6 AAV 6: Synthese von Tetraphenylporphyrinen in wässriger SDS-Lösung .....	139
6.2.7 AAV 7: Die LINDSEY-Methode zur Darstellung von Tetraarylporphyrinen .....	139
6.2.8 AAV 8: Veretherung der Porphyrine mit Cyclobutandicarboxylato- Komponenten .....	140
6.2.9 AAV 9: Alkalische Hydrolyse der Porphyrinester .....	140
6.2.10 AAV 10: Darstellung von Diammin(dicarboxylato)platin(II)-Komplexen .....	141
6.2.11 AAV 11: Darstellung von Diamin(dicarboxylato)platin(II)-Komplexen .....	141
<b>6.3 SYNTHESE VON 1,1-CYCLOBUTANDICARBOXYLATO-LIGANDEN .....</b>	<b>142</b>
6.3.1 1,1-Cyclobutandicarbonsäuredichlorid (7) .....	142
6.3.2 3-Chlor-1,1-cyclobutandicarbonsäuredichlorid (8) .....	142
6.3.3 3-Chlor-1,1-cyclobutandicarbonsäure (9) .....	143
6.3.4 Direkte Chlorierung von 1,1-Cyclobutandicarbonsäure .....	143

6.3.5 1,3-Dibrom-2-benzyloxypropan (11).....	144
6.3.6 3-Benzyloxy-1,1-cyclobutandicarbonsäurediethylester (12) – 1. Variante .....	144
6.3.7 3-Benzyloxy-1,1-cyclobutandicarbonsäurediethylester (12) – 2. Variante .....	145
6.3.8 3-Hydroxy-1,1-cyclobutandicarbonsäurediethylester (13) .....	146
6.3.9 3-Hydroxy-1,1-cyclobutandicarbonsäure (14).....	146
<b>6.4 SYNTHES DER PHOTOSENSIBILISATOREN DER 1. GENERATION .....</b>	<b>147</b>
6.4.1 3,8,13,17-Tetramethyl-7,12-divinylporphyrin-2,18-dipropionsäuremethylester- (Protoporphyrindimethylester) (21) .....	147
6.4.2 7,12-Bis(1-methoxyethyl)-3,8,13,17-tetramethylporphyrin-2,18-dipropionsäure- methylester (22) .....	148
6.4.3 7,12-Bis(1- <i>n</i> -hexyloxyethyl)-3,8,13,17-tetramethylporphyrin-2,18-dipropion- säure- <i>n</i> -hexylester (23) .....	149
6.4.4 2,18-Bis(3-hydroxypropyl)-7,12-bis(1-methoxyethyl)-3,8,13,17-tetramethylpor- phyrin (24) .....	149
6.4.5 7,12-Bis(1- <i>n</i> -hexyloxyethyl)-2,18-bis(3-hydroxypropyl)-3,8,13,17-tetramethyl- porphyrin (25) .....	150
6.4.6 [1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]-4-toluolsulfonat (26).....	150
<b>6.5 SYNTHES DER PHOTOSENSIBILISATOREN DER 2. GENERATION.....</b>	<b>151</b>
6.5.1 Darstellung von 4-Toluolsulfonsäureestern .....	151
6.5.1.1 2-(2'-Chlorethoxy)ethyl-2''-tetrahydropyranylether (27) .....	151
6.5.1.2 Tetraethylenglykolmonomethylether (30) .....	152
6.5.1.3 Pentaethylenglykolmonomethylether (31).....	153
6.5.1.4 4-Toluolsulfonsäure(3,6-dioxaheptyl)ester (32) .....	154
6.5.1.5 4-Toluolsulfonsäure(3,6,9-trioxadecyl)ester (33).....	154
6.5.1.6 4-Toluolsulfonsäure(3,6,9,12-tetraoxatridecyl)ester (34).....	155
6.5.1.7 4-Toluolsulfonsäure(3,6,9,12,15-pentaoxahexadecyl)ester (35) .....	155
6.5.1.8 4-Toluolsulfonsäure(polyethylenglykol-350-monomethylether-1-yl)- ester (36) .....	156
6.5.1.9 4-Toluolsulfonsäure(polyethylenglykol-550-monomethylether-1-yl)- ester (37) .....	157

6.5.1.10 4-Toluolsulfonsäure(polyethylenglykol-750-monomethylether-1-yl)- ester (38).....	157
6.5.2 Veretherung der 4-Toluolsulfonsäureester mit 4-Hydroxybenzaldehyd.....	158
6.5.2.1 4-(1,4,7-Trioxaoctyl)benzaldehyd (39) .....	158
6.5.2.2 4-(1,4,7,10-Tetraoxaundecyl)benzaldehyd (40) .....	159
6.5.2.3 4-(1,4,7,10,13-Pentaoxatetradecyl)benzaldehyd (41) .....	159
6.5.2.4 4-(1,4,7,10,13,16-Hexaoxaheptadecyl)benzaldehyd (42) .....	160
6.5.2.5 4-(Polyethylenglykol-350-monomethylether-1-yl)benzaldehyd (43) .....	161
6.5.2.6 4-(Polyethylenglykol-550-monomethylether-1-yl)benzaldehyd (44) .....	161
6.5.2.7 4-(Polyethylenglykol-750-monomethylether-1-yl)benzaldehyd (45) .....	162
6.5.3 Veretherung der 4-Toluolsulfonsäureester mit 3,4-Dihydroxybenzaldehyd.....	163
6.5.3.1 3,4-Bis(1,4,7-trioxaoctyl)benzaldehyd (46) .....	163
6.5.3.2 3,4-Bis(1,4,7,10-tetraoxaundecyl)benzaldehyd (47) .....	164
6.5.4 Derivatisierung von Tetraarylporphyrinen mit Polyethylenglykol-Seitenketten ....	164
6.5.4.1 <i>meso</i> -Tetraphenylporphyrin (TPP) (48) .....	164
6.5.4.2 5-(4-Hydroxyphenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin (49) .....	165
6.5.4.3 5,10,15,20-Tetrakis(4-hydroxyphenyl)porphyrin (50) .....	166
6.5.4.4 5-(4-Hydroxyphenyl)-10,15,20-tris[4-(1,4,7-trioxaoctyl)phenyl]por- phyrin (51) .....	167
6.5.4.5 5-(4-Hydroxyphenyl)-10,15,20-tris[4-(1,4,7,10-tetraoxaundecyl)phenyl]- porphyrin (52).....	168
6.5.4.6 5-(4-Hydroxyphenyl)-10,15,20-tris[4-(1,4,7,10,13-pentaoxatetradecyl)- phenyl]porphyrin (53) .....	169
6.5.4.7 5-(4-Hydroxyphenyl)-10,15,20-tris[4-(1,4,7,10,13,16-hexaoxahepta- decyl)phenyl]porphyrin (54) .....	169
6.5.4.8 5-(4-Hydroxyphenyl)-10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-350-mono- methylether-1-yl)phenyl]porphyrin (55) .....	170
6.5.4.9 5-(4-Hydroxyphenyl)-10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-550-mono- methylether-1-yl)phenyl]porphyrin (56) .....	171
6.5.4.10 5-(4-Hydroxyphenyl)-10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-750-mono- methylether-1-yl)phenyl]porphyrin (57) .....	172
6.5.4.11 5-(4-Hydroxyphenyl)-10,15,20-tris[3,4-bis(1,4,7-trioxaoctyl)phenyl]- porphyrin (58).....	173

6.5.4.12 5-(4-Hydroxyphenyl)-10,15,20-tris[3,4-bis(1,4,7,10-tetraoxaundecyl)-phenyl]porphyrin (59) .....	174
6.5.4.13 5-{4-[1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7-trioxaooctyl)phenyl]porphyrin (60) .....	175
6.5.4.14 5-{4-[1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7,10-tetraoxaundecyl)phenyl]porphyrin (61) .....	176
6.5.4.15 5-{4-[1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7,10,13-pentaoxatetradecyl)phenyl]porphyrin (62) .....	177
6.5.4.16 5-{4-[1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7,10,13,16-hexaoxaheptadecyl)phenyl]porphyrin (63) .....	178
6.5.4.17 5-{4-[1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-350-monomethylether-1-yl)phenyl]porphyrin (64) .....	179
6.5.4.18 5-{4-[1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-550-monomethylether-1-yl)phenyl]porphyrin (65) .....	179
6.5.4.19 5-{4-[1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-750-monomethylether-1-yl)phenyl]porphyrin (66) .....	180
6.5.4.20 5-{4-[1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[3,4-bis(1,4,7-trioxaooctyl)phenyl]porphyrin (67) .....	181
6.5.4.21 5-{4-[1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[3,4-bis(1,4,7,10-tetraoxaundecyl)phenyl]porphyrin (68) .....	182
6.5.4.22 5-{4-[1,1-Bis(carboxyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7-trioxaooctyl)phenyl]porphyrin (69) .....	183
6.5.4.23 5-{4-[1,1-Bis(carboxyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7,10-tetraoxaundecyl)phenyl]porphyrin (70) .....	184
6.5.4.24 5-{4-[1,1-Bis(carboxyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7,10,13-pentaoxatetradecyl)phenyl]porphyrin (71) .....	185
6.5.4.25 5-{4-[1,1-Bis(carboxyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7,10,13,16-hexaoxaheptadecyl)phenyl]porphyrin (72) .....	186
6.5.4.26 5-{4-[1,1-Bis(carboxyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-350-monomethylether-1-yl)phenyl]porphyrin (73) ...	187

6.5.4.27 5-{4-[1,1-Bis(carboxyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-550-monomethylether-1-yl)phenyl]porphyrin (74) ...	188
6.5.4.28 5-{4-[1,1-Bis(carboxyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-750-monomethylether-1-yl)phenyl]porphyrin (75) ...	189
6.5.4.29 5-{4-[1,1-Bis(carboxyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[3,4-bis(1,4,7-trioxaocetyl)phenyl]porphyrin (76) .....	190
6.5.4.30 5-{4-[1,1-Bis(carboxyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[3,4-bis(1,4,7,10-tetraoxaundecyl)phenyl]porphyrin (77) .....	191
6.5.5 Derivatisierung von Tetraarylporphyrinen mit Hydroxylgruppen .....	192
6.5.5.1 4-[1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]benzaldehyd (78) .....	192
6.5.5.2 5-{4-[1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris-(4-hydroxyphenyl)porphyrin (79) .....	193
6.5.5.3 5-{4-[1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris-(3,4-dihydroxyphenyl)porphyrin (80) .....	194
6.5.5.4 5-{4-[1,1-Bis(carboxyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris(4-hydroxyphenyl)porphyrin (81) .....	195
6.5.5.5 5-{4-[1,1-Bis(carboxyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris(3,4-dihydroxyphenyl)porphyrin (82) .....	196
6.5.6 Derivatisierung von Tetraarylporphyrinen mit Ammoniumgruppen .....	197
6.5.6.1 5-(4-Hydroxyphenyl)-10,15,20-tris[4-( <i>N,N</i> -dimethylamino)phenyl]-porphyrin (83).....	197
6.5.6.2 5-{4-[1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris-[4-( <i>N,N</i> -dimethylamino)phenyl]porphyrin (84) .....	197
6.5.6.3 5-{4-[1,1-Bis(carboxyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-( <i>N,N,N</i> -trimethylammoniumchlorid)phenyl]porphyrin (85) .....	198
6.5.7 Derivatisierung von Tetraarylporphyrinen mit Zuckern .....	199
6.5.7.1 4-(Tetraacetylglucosyl)benzaldehyd (86).....	199
6.5.7.2 5-(4-Hydroxyphenyl)-10,15,20-tris[4-(tetraacetylglucosyl)phenyl]-porphyrin (87).....	200
<b>6.6 MODELL- UND AUSGANGSKOMPLEXE FÜR WEITERFÜHRENDE SYNTHESCHRITTE .....</b>	<b>201</b>
6.6.1 ( $\pm$ )- <i>trans</i> -1,2-Diaminocyclohexan(dichloro)platin(II) (88).....	201
6.6.2 Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid (2).....	201

6.6.3 <i>cis</i> -Diammin(3-chlor-1,1-cyclobutandicarboxylato)platin(II) (89) .....	202
6.6.4 <i>cis</i> -Diammin(3-hydroxy-1,1-cyclobutandicarboxylato)platin(II) (90) .....	203
6.6.5 (±)- <i>trans</i> -1,2-Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid (91) .....	203
6.6.6 (±)- <i>trans</i> -1,2-Diaminocyclohexan(1,1-cyclobutandicarboxylato)platin(II) (92).....	204
6.6.7 (±)- <i>trans</i> -1,2-Diaminocyclohexan(3-chlor-1,1-cyclobutandicarboxylato)- platin(II) (93) .....	204
6.6.8 (±)- <i>trans</i> -1,2-Diaminocyclohexan(3-hydroxy-1,1-cyclobutandicarboxylato)- platin(II) (94) .....	205
<b>6.7 PORPHYRINPLATIN(II)-KOMPLEXE DER 2. GENERATION .....</b>	<b>206</b>
6.7.1 Diamminplatin(II)-Komplexe mit Tetraarylporphyrinen als Abgangsgruppe.....	206
6.7.1.1 <i>cis</i> -Diammin[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}- 10,15,20-tris[4-(1,4,7-trioxaoctyl)phenyl])porphyrin- <i>O,O'</i> ]platin(II) (95).....	206
6.7.1.2 <i>cis</i> -Diammin[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}- 10,15,20-tris[4-(1,4,7,10-tetraoxaundecyl)phenyl])porphyrin- <i>O,O'</i> ]- platin(II) (96) .....	207
6.7.1.3 <i>cis</i> -Diammin[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}- 10,15,20-tris[4-(1,4,7,10,13-pentaoxatetradecyl)phenyl])porphyrin- <i>O,O'</i> ]platin(II) (97) .....	207
6.7.1.4 <i>cis</i> -Diammin[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}- 10,15,20-tris[4-(1,4,7,10,13,16-hexaoxaheptadecyl)phenyl])porphyrin- <i>O,O'</i> ]platin(II) (98).....	208
6.7.1.5 <i>cis</i> -Diammin[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}- 10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-350-monomethylether-1-yl)phenyl])- porphyrin- <i>O,O'</i> ]platin(II) (99) .....	209
6.7.1.6 <i>cis</i> -Diammin[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}- 10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-550-monomethylether-1-yl)phenyl])- porphyrin- <i>O,O'</i> ]platin(II) (100).....	209
6.7.1.7 <i>cis</i> -Diammin[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}- 10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-750-monomethylether-1-yl)phenyl])- porphyrin- <i>O,O'</i> ]platin(II) (101).....	210

6.7.1.8 <i>cis</i> -Diammin[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[3,4-bis(1,4,7-trioxaoctyl)phenyl])porphyrin- <i>O,O'</i> ]platin(II) (102) .....	211
6.7.1.9 <i>cis</i> -Diammin[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[3,4-bis(1,4,7,10-tetraoxaundecyl)phenyl])porphyrin- <i>O,O'</i> ]platin(II) (103) .....	212
6.7.1.10 <i>cis</i> -Diammin[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-hydroxyphenyl])porphyrin- <i>O,O'</i> ]platin(II) (104) .....	212
6.7.1.11 <i>cis</i> -Diammin[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[3,4-dihydroxyphenyl])porphyrin- <i>O,O'</i> ]platin(II) (105) .....	213
6.7.1.12 <i>cis</i> -Diammin[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-( <i>N,N,N</i> -trimethylammoniumchlorid)phenyl])porphyrin- <i>O,O'</i> ]platin(II) (106).....	214
6.7.2 Diaminplatin(II)-Komplexe mit Tetraarylporphyrinen als Abgangsgruppe .....	214
6.7.2.1 ( $\pm$ )- <i>trans</i> -1,2-Diaminocyclohexan[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7-trioxaoctyl)phenyl])porphyrin- <i>O,O'</i> ]platin(II) (107) .....	214
6.7.2.2 ( $\pm$ )- <i>trans</i> -1,2-Diaminocyclohexan[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7,10-tetraoxaundecyl)phenyl])porphyrin- <i>O,O'</i> ]platin(II) (108) .....	215
6.7.2.3 ( $\pm$ )- <i>trans</i> -1,2-Diaminocyclohexan[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7,10,13-pentaoxatetradecyl)phenyl])porphyrin- <i>O,O'</i> ]platin(II) (109).....	216
6.7.2.4 ( $\pm$ )- <i>trans</i> -1,2-Diaminocyclohexan[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7,10,13,16-hexaoxaheptadecyl)phenyl])porphyrin- <i>O,O'</i> ]platin(II) (110).....	216
6.7.2.5 ( $\pm$ )- <i>trans</i> -1,2-Diaminocyclohexan[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-350-monomethylether-1-yl)phenyl])porphyrin- <i>O,O'</i> ]platin(II) (111).....	217
6.7.2.6 ( $\pm$ )- <i>trans</i> -1,2-Diaminocyclohexan[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-550-monomethylether-1-yl)phenyl])porphyrin- <i>O,O'</i> ]platin(II) (112).....	218

6.7.2.7 (±)- <i>trans</i> -1,2-Diaminocyclohexan[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-750-monomethylether-1-yl)phenyl])porphyrin- <i>O,O'</i> ]platin(II) (113) .....	219
6.7.2.8 (±)- <i>trans</i> -1,2-Diaminocyclohexan[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[3,4-bis(1,4,7-trioxaoctyl)phenyl])porphyrin- <i>O,O'</i> ]platin(II) (114) .....	220
6.7.2.9 (±)- <i>trans</i> -1,2-Diaminocyclohexan[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[3,4-bis(1,4,7,10-tetraoxaundecyl)phenyl])porphyrin- <i>O,O'</i> ]platin(II) (115) .....	220
6.7.2.10 (±)- <i>trans</i> -1,2-Diaminocyclohexan[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-hydroxyphenyl])porphyrin- <i>O,O'</i> ]platin(II) (116) .....	221
6.7.2.11 (±)- <i>trans</i> -1,2-Diaminocyclohexan[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[3,4-dihydroxyphenyl])porphyrin- <i>O,O'</i> ]platin(II) (117) .....	222
6.7.2.12 (±)- <i>trans</i> -1,2-Diaminocyclohexan[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-( <i>N,N,N</i> -trimethylammoniumchlorid)phenyl])porphyrin- <i>O,O'</i> ]platin(II) (118) .....	222
<b>7 ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>224</b>
<b>7.1 SYNTHESE VON CARBOPLATIN-ARTIGEN PLATIN(II)-KOMPLEXEN.....</b>	<b>224</b>
7.1.1 Diamminplatin(II)-Komplexe mit nichtporphyrinoider Abgangsgruppe .....	224
7.1.2 Diamminplatin(II)-Komplexe mit nichtporphyrinoider Abgangsgruppe .....	225
<b>7.2 SYNTHESE VON PHOTOSENSIBILISATOREN DER 2. GENERATION .....</b>	<b>226</b>
7.2.1 Diamminplatin(II)-Komplexe mit porphyrinoiden Abgangsgruppen.....	226
7.2.2 Diamminplatin(II)-Komplexe mit porphyrinoiden Abgangsgruppen.....	229
<b>8 ANHANG .....</b>	<b>233</b>
<b>8.1 KRISTALLOGRAPHISCHE DATEN .....</b>	<b>233</b>
8.1.1 Kristallstrukturdaten von 90 .....	233
8.1.2 Kristallstrukturdaten von 94 .....	234
<b>8.2 PHARMAKOLOGISCHE TESTUNG.....</b>	<b>234</b>
<b>9 LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>243</b>



---

<b>10 DANK .....</b>	<b>263</b>
----------------------	------------



# 1 Einleitung

## 1.1 Krebs

Bei dem Begriff Krebs (*engl.* cancer) handelt es sich um eine allgemeine Bezeichnung für eine bösartige Neubildung (maligner Tumor).<sup>[1]</sup> Von Krebs spricht man also, wenn eine irreversible Entartung körpereigener Zellen, die durch fortgesetzte Zellteilung zur Entstehung maligner Neoplasien führt, vorliegt. Diese wörtlich „bösartigen Neubildungen“ dringen in das umgebende Gewebe ein und zerstören es. Auf dem Lymph- oder Blutweg sind sie zur Bildung von Metastasen (Tochtergeschwülsten) fähig, sodass schließlich wichtige Körperfunktionen durch den Einfluss der desorganisierten Krebszellen gestört werden. Finden die primären malignen Entartungen in epithelialen Geweben statt, so bezeichnet man sie als Karzinome (*griech.* karkinos = Krebs), die Sarkome (*griech.* sarkos = Fleisch) bilden sich aus Bindegewebe.<sup>[2]</sup> Neben diesen als „solide“ bezeichneten Krebsarten treten auch noch häufig Tumore des hämatopoetischen Systems, sogenannte Leukämien auf.<sup>[3]</sup>

Aufgrund der obengenannten Definitionen wird deutlich, dass der Begriff „Krebs“ keine einheitliche Krankheit beschreibt, sondern ein Oberbegriff für mehr als hundert verschiedene Formen maligner Erkrankungen ist.<sup>[4]</sup> Diese mannigfaltigen unterschiedlichen Formen von Krebs ergeben sich, weil er an vielfältigen Stellen des Körpers auftreten kann. Jeder Zelltyp, jedes Gewebe kann zum Ausgangspunkt eines charakteristischen Tumors werden, mit eigener Wachstumsgeschwindigkeit, eigener Prognose und eigenen Therapiemöglichkeiten.<sup>[5]</sup>

Ebenso vielfältig wie die Erscheinungsformen sind auch die Ursachen des Krebses.<sup>[6]</sup> Die Karzinogenese wird heute als multiphasisches Phänomen verstanden, das über Jahre bis Jahrzehnte verlaufen kann. Bei den Karzinogenen unterscheidet man physikalische Faktoren (v. a. ionisierende Strahlung, wie  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -Strahlen, Röntgenstrahlen, bestimmte Anteile der UV-Strahlung),<sup>[7]</sup> Viren<sup>[8]</sup> und chemische Karzinogene.<sup>[9]</sup> Als Beispiele für chemische Karzinogene seien Alkylantien, aromatische Amine, aromatische Kohlenwasserstoffe und N-Nitroso-Verbindungen genannt.<sup>[10]</sup> Als weitere potenzielle Krebsrisikofaktoren werden derzeit beispielsweise auch nichtvirale Infektionen<sup>[11]</sup> oder Umweltgifte, wie etwa DDT oder PCB, welche nach Inkorporation und Metabolisierung als sogenannte Xeno-Östrogene<sup>[12]</sup> körpereigene Hormone imitieren, diskutiert.<sup>[13]</sup> Aber auch ererbte Veränderungen der Gene können zur Entwicklung von Krebs beitragen.

Die Krebsentstehung auf zellulärer Ebene ist heute sehr gut erforscht. Das komplizierte Zusammenspiel von Proto-Onkogenen, Tumorsuppressoren, Ras-, Myc- und G-Proteinen sowie weiterer Steuerungsmechanismen für das Zellwachstum ist inzwischen gut verstanden.<sup>[5, 14]</sup>

Wer das Privileg genießt, Krebs erforschen zu können, hat letztlich das Ziel, die Krankheit zu beseitigen. Eine realistische Einschätzung der Krebsursachen und ihrer Verflechtung mit grundlegenden Eigenschaften des Lebendigen, mit den Mutagenen in unserer Umwelt und den Genen, die normalerweise für Wachstum und Entwicklung benötigt werden, muss jedoch zu dem Schluss gelangen, dass Krebs untrennbar mit den vielzelligen Lebensformen verbunden ist und dass er sich bei der Spezies Mensch wohl nicht wird ausrotten lassen.<sup>[5]</sup>

Statistische Daten liefern einen Beleg für diese These. Weltweit sterben jährlich 7.2 Millionen Menschen an Krebs, davon fast 900 000 in der Europäischen Union.<sup>[15]</sup> In Deutschland erkrankten im Jahr 1997 schätzungsweise 164 900 Männer und 173 400 Frauen neu an Krebs. Die direkt oder indirekt auf einer Tumorerkrankung basierenden Todesfälle lagen im Jahre 1997 bei 215 765. Das entspricht 25.1 % aller Todesursachen. Dieser Wert wird nur von der Zahl der Todesfälle aufgrund von Erkrankungen des Kreislaufsystems mit 415 892 (48.3 %) Sterbefällen übertroffen (Abb. 1).<sup>[16]</sup> Diese Entwicklung beruht zum einen auf der deutlich gestiegenen Lebenserwartung und dem damit verbundenen Ansteigen altersbedingter Krankheiten und zum anderen auf dem zunehmenden Einfluss von Risikofaktoren wie falsche Ernährungs- und Lebensgewohnheiten.<sup>[17]</sup>

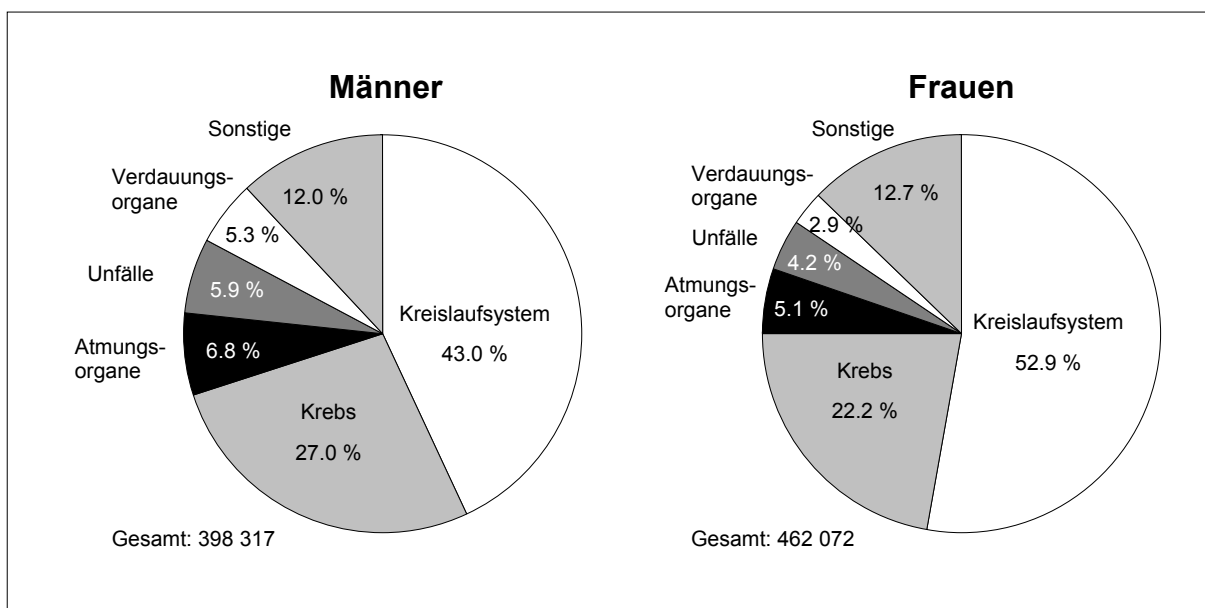


Abb. 1: Die häufigsten Todesursachen in Deutschland 1997. Prozentualer Anteil an allen Todesfällen.<sup>[18]</sup>

Eine Aufgliederung in die verschiedenen Krebsarten zeigt deutliche Unterschiede zwischen Frauen und Männern. Im Hinblick auf Krebstodesursachen wird bei Frauen am häufigsten Brustkrebs und bei Männern Lungenkrebs beobachtet (Abb. 2).

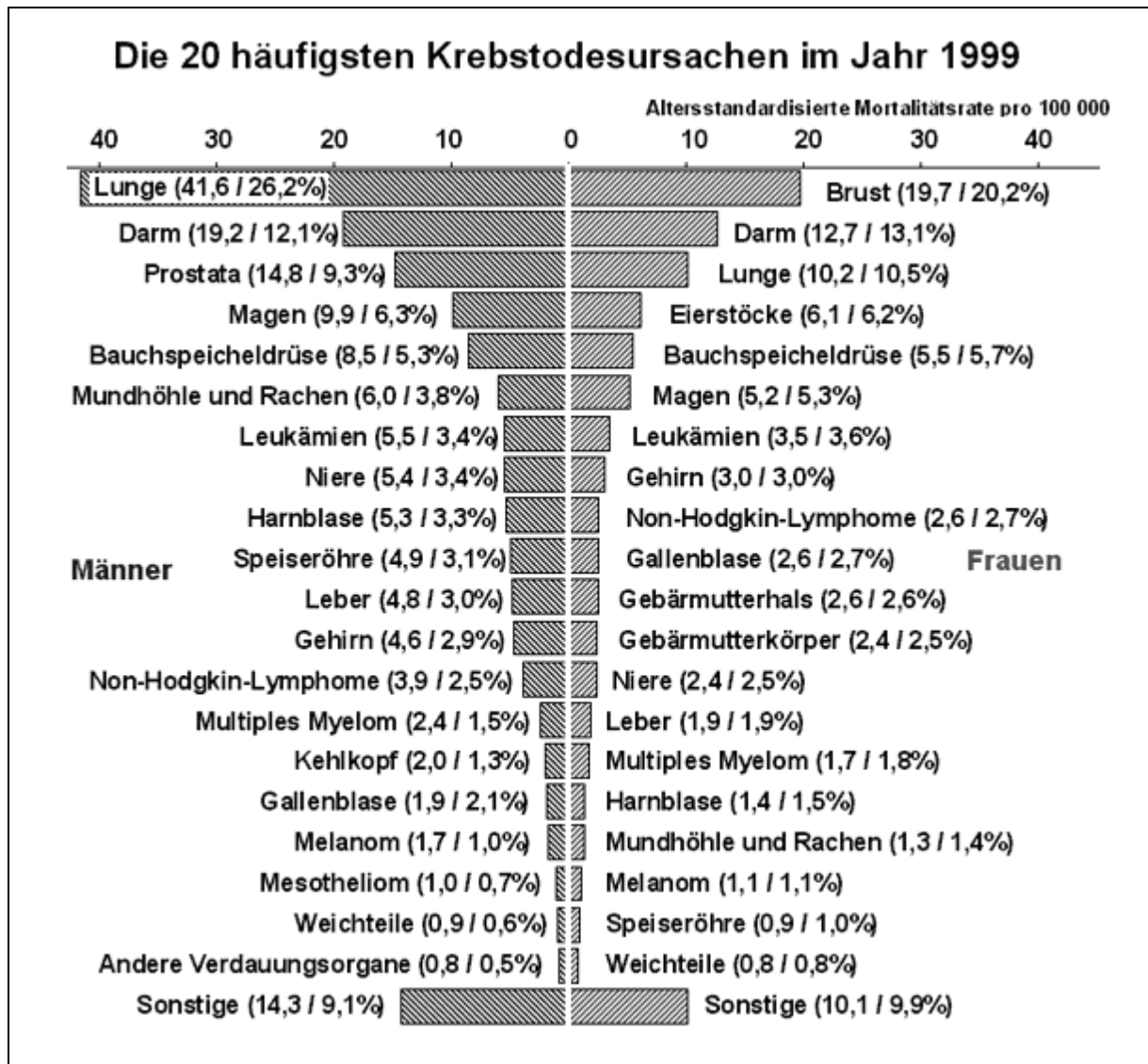


Abb. 2: Altersstandardisierte Mortalitätsrate (erste Zahlenangabe) und am häufigsten auftretende Krebstodesursachen in Prozent (zweite Zahlenangabe) in Deutschland im Jahr 1999.<sup>[19]</sup>

In dem im Jahre 2000 veröffentlichten Krebsatlas zeichnet sich ein schwacher Rückgang der altersstandardisierten Krebssterblichkeit ab, der auf Fortschritte in Diagnostik und Therapie zurückzuführen ist. Der deutlichste Rückgang ist bei Frauen bei Brust- und Magenkrebs und bei Männern bei Lungen- und Magenkrebs zu beobachten.<sup>[19]</sup> Trotzdem ist die Zahl der Todesfälle durch Krebs in den letzten Jahren wegen des wachsenden Durchschnittsalters nahezu konstant geblieben.<sup>[20]</sup> Nicht zuletzt auf dieser Tatsache beruht der Anreiz für die Wissenschaft, sich mit der Erforschung der Ursachen von Krebs sowie Verbesserungen bestehender Therapien und Entwicklung neuartiger Behandlungsstrategien zu beschäftigen.

## 1.2 Allgemeiner Überblick über Therapieformen

Die drei klassischen Säulen der Krebstherapie sind die Chirurgie, Strahlentherapie und Chemotherapie. Durch eine chirurgische Operation lässt sich ein Tumor relativ schnell entfernen. Um zu überprüfen, ob der Tumor vollständig beseitigt wurde, achtet man bei der pathologischen Untersuchung darauf, dass das entnommene Gewebe von einem Kranz normaler Zellen umgeben wird. Der Nachteil dieser Therapie liegt darin, dass möglicherweise einzelne Krebszellen oder mikroskopische Ausläufer, die für Krebs oft typisch sind, nicht erfasst werden und diese Ausgangspunkt für neue Krebswucherungen sind. Der Chirurg ist somit gezwungen, großräumig gesundes Gewebe auszuschneiden, was schwere Funktionseinbußen zur Folge haben kann oder aufgrund kosmetischer Überlegungen nicht angezeigt ist. Außerdem lassen sich Metastasen operativ praktisch nicht behandeln.<sup>[21]</sup>

Bei der Strahlentherapie wird mit Hilfe von intensiven Röntgen- oder Gammastrahlen Energie auf das geschädigte Gewebe übertragen, sodass diese Zellen aufgrund von Schäden an der DNA (z. B. Strangbrücke), am DNA-Reparatursystem oder im Zytoplasma absterben, die Zellteilungsfähigkeit verlieren oder zur Apoptose (programmierter Zelltod) angetrieben werden. Unerwünschte Nebenwirkungen der Bestrahlung sind Schädigungen des Knochenmarks, Diarrhoe, Übelkeit, Schleimhautentzündungen und Hautreizungen.

Die Chemotherapie als dritte, klassische Säule der Krebstherapie wird im Folgenden näher beschrieben.

Neben diesen klassischen Ansätzen zur Krebsbekämpfung steht den Medizинern auch ein umfangreiches Arsenal an neueren Behandlungsmethoden, wie Hyperthermie, Hormon-, Immuno- und Gentherapie zur Verfügung.<sup>[22]</sup>

## 1.3 Zytostatische Tumorthherapie

### 1.3.1 Wirkungsweise von Zytostatika

Zytostatika sind Pharmaka, mit deren Hilfe das Zellwachstum gehemmt werden kann. Ähnlich wie die normalen Zellen durchlaufen auch die Krebszellen einen Zellzyklus mit der G<sub>1</sub>-Phase (Wachstums- und Differenzierungsprozesse), S-Phase (Phase der DNA-Verdopplung), G<sub>2</sub>-Phase (Vorbereitung der Mitose) und M-Phase (Mitosephase). Ein Teil der Zellen, die aus der Mitose hervorgehen, können in der G<sub>0</sub>-Phase (Ruhephase) verharren, d. h. sie sind zwar grundsätzlich teilungsfähig, zeitweise jedoch teilungsinaktiv. Zellen von normalem Gewebe halten sich üblicherweise in der G<sub>1</sub>-Phase auf.

Entartete, schnell wachsende Zellen finden sich vorwiegend in den Phasen S, G<sub>2</sub> und M aufgrund der höheren Proliferationsrate. In diesen Phasen des Zellzyklus werden Zellen durch zytostatische Substanzen im Allgemeinen stärker geschädigt als in der G<sub>1</sub>-Phase. Dabei darf jedoch nicht unberücksichtigt bleiben, dass Zellen von langsam wachsenden Tumoren sich länger in der G<sub>0</sub>- und G<sub>1</sub>-Phase aufhalten. Da diese beiden Phasen sehr unempfindlich gegenüber Chemotherapeutika sind, folgt daraus, dass Tumoren mit großer Wachstumsfraktion meist empfindlich gegenüber Zytostatika sind, d. h. je mehr Zellen an der Proliferation teilnehmen, umso größer wird der Erfolg der Chemotherapie.

Zytostatika zeigen nur geringe Unterschiede in der Hemmung des Wachstums von Krebszellen und normalen Zellen. Insbesondere Zellen des Proliferationsgewebes (Schleimhäute, Geschlechtsdrüsen, Knochenmark), die sich häufiger teilen als normale Zellen, werden stark in Mitleidenschaft gezogen. Die Nebenwirkungsrate von Zytostatika ist deshalb sehr hoch. Ein weiteres großes Problem der Therapie mit Zytostatika beruht auf ihrer immunsuppressiven Wirkung und der damit verbundenen Schwächung der körpereigenen Abwehrkräfte gegen Infektionskrankheiten.<sup>[23, 24]</sup>

Dem Wirkmechanismus und Angriffspunkt nach versucht man, die Zytostatika in verschiedene Gruppen einzuteilen.<sup>[23, 24, 25]</sup>

- DNA-komplexierende Verbindungen wie z. B. Platinkomplexe (Cisplatin, Carboplatin);
- DNA-alkylierende Zytostatika wie z. B. Stickstofflost-Derivate (Cyclophosphamid, Ifosfamid, Trofosfamid), Aziridin-Derivate (Trisethylenmelamin), Methansulfonate (Busulfan) und Amifostin;
- Mitosehemmstoffe (Spindelgifte) wie z. B. Colchicin (Hauptalkaloid der Herbstzeitlose), Podophyllotoxin, Vinca-Alkaloide (Vinblastin, Vincristin, Vindesin) und Taxane (Paclitaxel, Docetaxel);
- N-Nitrosoharnstoff-Derivate wie z. B. Carmustin, Nimustin und Lomustin;
- Antimetabolite wie z. B. Folsäureantagonisten (Methotrexat), Antagonisten von Purinbasen (Mercaptopurin, Thioguanin) und Pyrimidinbasen (5-Fluoruracil, Cytarabin);
- Antibiotika wie z. B. Actinomycine (Actinomycin D), Anthracycline (Daunorubicin, Doxorubicin), Bleomycine, Mitomycin;

- Sonstige Zytostatika wie z. B. Procarbazin, L-Asparaginase, Topotecan, Aromatasehemmer (Anastrozol, Formestan, Aminoglutethimid);
- Hormone wie z. B. Tamoxifen, Testolacton.

Nach wie vor sind chirurgische Maßnahmen und Bestrahlung bei der Krebsbekämpfung die Mittel der Wahl, jedoch vermögen Zytostatika, eine unterstützende Hilfe zu leisten, die bei manchen Krebserkrankungen eine wichtige Rolle spielt. Zytostatika werden immer dann eingesetzt, wenn chirurgische und/oder bestrahlende Maßnahmen geringe Erfolgschancen besitzen, bzw. im Rahmen der adjuvanten postoperativen Therapie zur Behandlung von Tumorresten und Metastasen. Dabei erfolgt die Anwendung von Zytostatika häufig als Kombinationstherapie, um ein möglichst breit gefächertes Wirkspektrum zu erzielen.<sup>[26]</sup>

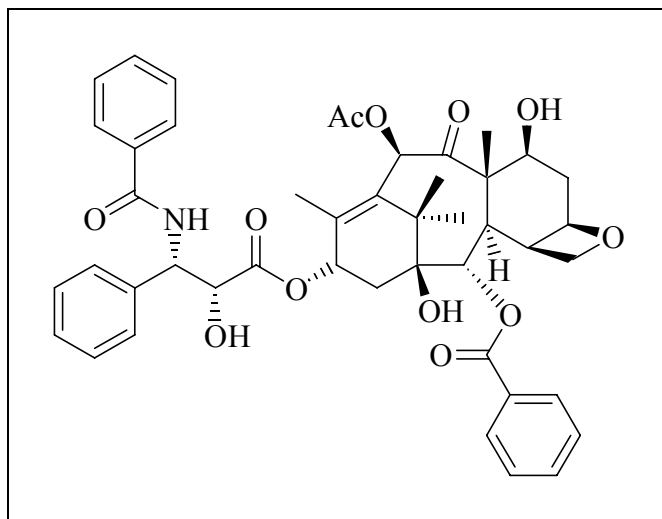


Abb. 3: Der Naturstoff Taxol (Paclitaxel).

Im Jahre 1991 erweckte ein Naturstoff, der bereits 1958 aus der Rinde der Pazifischen Eibe, *Taxus brevifolia*, extrahiert wurde, sowohl wissenschaftliches als auch öffentliches Interesse. Es handelte sich dabei um den Naturstoff Taxol, der durch seine Hemmwirkung gegen verschiedene Krebszellen auffiel. Der Mitosehemmstoff Taxol (Paclitaxel) tritt mit Tubulin in bindende Wechselwirkung und beeinflusst die Transportvorgänge

und den Einschnürungsprozess bei der Zellteilung.<sup>[27]</sup> Obwohl hervorragende Totalsynthesen<sup>[28]</sup> des sehr seltenen Taxols entworfen wurden, wird die Zukunft wohl partialsynthetisch hergestellten Verbindungen, wie Docetaxel (Taxotere) gehören. Die Synthese dieser Moleküle geht dabei von einem aus den Nadeln und Ästen der Europäischen Eibe, *Taxus baccata*, isolierten Grundkörper mit Taxanringsystem, einem zyklischen Diterpen, aus.<sup>[29]</sup> Paclitaxel wird heute zur Behandlung von Ovarial- und Mammakarzinomen eingesetzt. Docetaxel zeigte ebenso außergewöhnliche klinische Ergebnisse und wurde 1996 für die Behandlung von Brustkrebs zugelassen. Der Einsatz von Docetaxel bei Ovarial- und Lungenkarzinomen ist derzeit Gegenstand klinischer Studien.<sup>[27]</sup>

Zur Klasse der zytostatisch wirkenden Naturstoffe gehört auch Epothilon A, ein Stoffwechselprodukt des Myxobakteriums *Sorangium cellulosum*, welches denselben ungewöhnlichen Wirkmechanismus wie Taxol aufweist.<sup>[30]</sup> In Zellkulturexperimenten zeigt es bei besserer



Wasserlöslichkeit eine tausendmal höhere Wirksamkeit als Paclitaxel, was eine Flut von Totalsynthesen auslöste, die auf die Entwicklung optimierter Epothilon-Derivate abzielten.<sup>[31]</sup>

### 1.3.2 Platinverbindungen als Zytostatika

#### 1.3.2.1 Historischer Rückblick

Die zytostatische Wirkung von *cis*-Diammin(dichloro)platin(II) (Cisplatin), eines aufgrund der  $d^8$ -Konfiguration des Metalls quadratisch-planaren Komplexes, wurde in den sechziger Jahren durch Zufall von B. ROSENBERG entdeckt.<sup>[32]</sup>

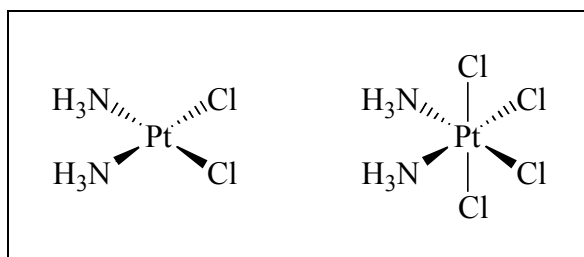


Abb. 4: Cisplatin und *cis*-Diammin(tetrachloro)platin(IV).

Er untersuchte den Einfluss schwachen Wechselstroms auf das Wachstum von *Escherichia coli*-Bakterien und verwendete dazu scheinbar inerte Platinelektroden. Das Ergebnis war eine Hemmung der Zellteilung ohne gleichzeitige Inhibition des Bakterienwachstums, was zur Bildung langer, fadenförmiger Zellen führte.

Im Laufe der Untersuchungen stellte sich heraus, dass nicht der elektrische Strom selbst, sondern die in Spuren durch Oxidation der Platinelektrode gebildeten *cis*-konfigurierten Chlorokomplexe wie *cis*-Diammin(dichloro)platin(II) („Cisplatin“) oder *cis*-Diammin(tetrachloro)platin(IV) (Abb. 4) für diesen biologischen Effekt verantwortlich waren.<sup>[33]</sup> Das filamentöse Wachstum der Bakterien korreliert mit der Antitumoraktivität der betreffenden Substanzen, d. h. mit der Hemmung der Zellteilung.<sup>[34]</sup>

#### 1.3.2.2 Wirkmechanismus von Cisplatin

Krebszellen unterscheiden sich von normalen Zellen durch den Verlust genetischer Kontrolle über die Lebensspanne. In Krebszellen ist auch der Rückkopplungsmechanismus in Bezug auf die Existenz benachbarter Zellen gestört, was zu unkontrollierter Ausdehnung führen kann (Wucherung). In normalen Zellen werden diese Vorgänge durch Proto-Onkogene reguliert. Krebs kann durch eine Veränderung dieser Gene oder ihrer Expression initiiert werden.

Nach Infusion (orale Verabreichung ist wegen Hydrolyse in der sauren Magenflüssigkeit nicht möglich) von Cisplatin in Form einer wässrigen, salzhaltigen Lösung kann Cisplatin entweder von Plasmaproteinen gebunden und durch die Niere ausgeschieden (30-70 %) oder unverändert durch das Blut transportiert werden. Nach passivem Transport<sup>[35]</sup> des noch intakten Cisplatins durch die Zellwände verschiedener Organ- oder Tumorzellen, bzw. aktiver Aufnahme durch die Glykocalix verschiedener Zelltypen,<sup>[36]</sup> wird es im Inneren von Zellen rasch hydro-

lysiert, was auf die deutlich niedrigere Chlorid-Ionenkonzentration ( $\sim 3 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ ) im intrazellulären Bereich im Vergleich zur Chlorid-Ionenkonzentration im Blutserum ( $\sim 100 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ ) zurückzuführen ist.<sup>[37]</sup> Innerhalb der Zellen liegen etwa 40 % des Platins als *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]^+$  vor.<sup>[38]</sup> Diese Hydrolyseprodukte des Cisplatins (Abb. 5) sind kinetisch labil, da  $\text{H}_2\text{O}$  in Platin(II)-Komplexen eine bessere Abgangsgruppe ist als  $\text{Cl}^-$ . Es wird daher angenommen, dass diese kationischen Komplexe besonders aktive Formen des Zytostatikums darstellen. Da die DNA selbst ein Polyanion ist, kann sie mit diesen Kationen Bindungen ausbilden, welche zu zytostatischen Veränderungen führen. Dabei werden hauptsächlich Wechselwirkungen mit den DNA-Basen ausgebildet. Zu den Phosphat- und Zuckereinheiten zeigen die aktiven Spezies dagegen kaum Affinitäten.

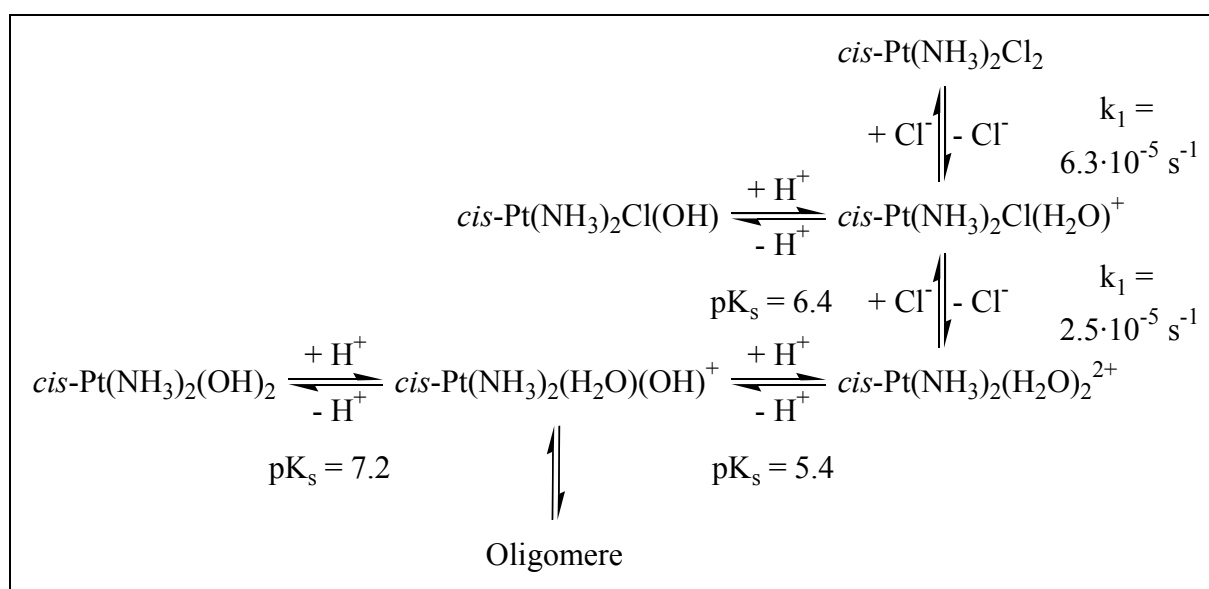


Abb. 5: Vollständiges Hydrolyseschema von Cisplatin.<sup>[39]</sup>

Für *cis*- $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$  konnte gezeigt werden, dass nach Abspaltung von  $\text{Cl}^-$  koordinative Bindungen zu den Stickstoffatomen von Nukleobasen gebildet werden, und zwar zu N7 von Guanin (G), zu N1 und N7 von Adenin (A) und zu N3 von Cytosin (C). Durch die Wasserstoffbrückenbindungen in der DNA sind N1 von Adenin und N3 von Cytosin abgeschirmt; für verschiedene Nukleotid-Oligomere als DNA-Modelle wurde die höchste Platin-Bindungsaffinität zu N7 von Guanin gefunden.<sup>[39, 40]</sup> Die Koordination erfolgt in zwei Stufen, wobei bei der ersten ein monofunktionelles Addukt ausgebildet wird, das anschließend im zweiten Schritt an eine weitere Nukleobase bindet.<sup>[41]</sup>

In der doppelsträngigen DNA kann ein in *cis*-Stellung koordinativ zweifach ungesättigter Metallkomplex prinzipiell auf verschiedene Arten gebunden werden.<sup>[42]</sup> Da Komplexe mit nur einem labilen Liganden wie etwa Chloro(diethylentriamin)platin(II)  $\text{Pt}(\text{dien})\text{Cl}^+$  therapeutisch inaktiv sind, spielt monofunktionell koordiniertes Platin vermutlich nur die Rolle einer Zwi-

schenstufe.<sup>[43]</sup> Chelatkomplexbildung durch Stickstoff- und Sauerstoffkoordination an einer Base, Verknüpfung zweier Nukleobasen eines DNA-Stranges (intrastrand cross-linking), Quervernetzung zweier verschiedener DNA-Stränge (interstrand cross-linking) und Verknüpfung der DNA mit einem Protein sind mögliche Alternativen (Abb. 6).<sup>[44]</sup>

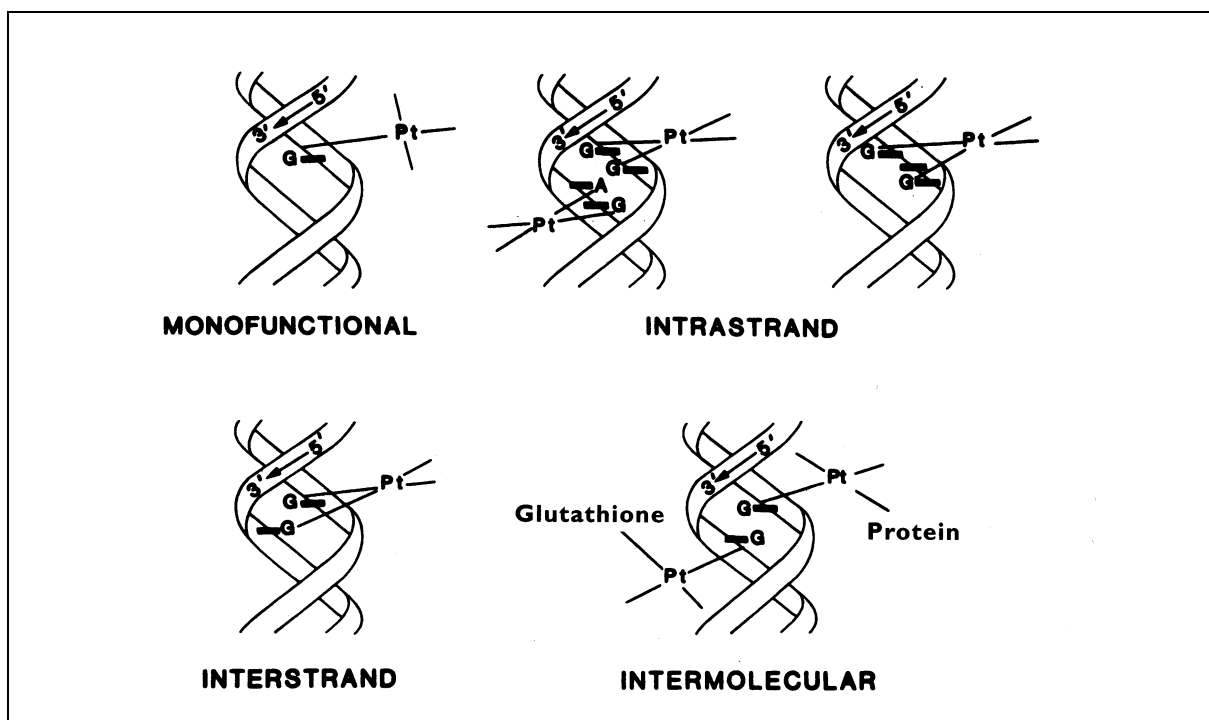


Abb. 6: Verschiedene Bindungsmöglichkeiten von Cisplatin an die DNA.<sup>[46]</sup>

Experimente haben gezeigt, dass die Chelatkomplexbildung an O6-N7 einer freien Guanin-Base zwar prinzipiell möglich, aber innerhalb der DNA-Doppelhelix nicht günstig ist. Auch „interstrand cross-linking“ und Protein-DNA-Verknüpfungen tragen offenbar nur in geringem Maße zur gesamten Platin/DNA-Adduktbildung bei. Für  $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2^{2+}$  entfällt der Hauptanteil auf Bindungen zwischen dem Platinzentrum und zwei benachbarten, jeweils N7-koordinierten Guanosin-Nukleotiden auf demselben DNA-Strang (1,2-intrastrand d(GpG) cross-linking, 65 %; d: desoxy; p: phosphat); die zweithäufigste Bindung erfolgt durch 1,2-intrastrand d(ApG)-Verknüpfung (jeweils über N7; 25 %).<sup>[25a, 45]</sup>

Den hohen Grad an Regiospezifität erklärt man mit der Lage der N7-Atome von Guanin und Adenin in der weiten und damit für Platinkomplexe zugänglichen großen Furche der DNA-Doppelhelix. Auch die hohe Nukleophilie der N7-Position an Purinbasen sowie die Vorliebe von Platin(II) als weiche Lewis-Säure für eine Koordination an weiche Purinstickstoffatome gegenüber den Phosphatsauerstoff-Donatoren scheinen als thermodynamische Faktoren eine Rolle zu spielen.<sup>[47]</sup> Darüber hinaus wird die Struktur durch die Ausbildung von Wasserstoffbrücken der Amminliganden zur 5'-terminalen Phosphatgruppe von d(GpG) stabilisiert.<sup>[40a, 48]</sup>

Die Bindung des Platinkomplexfragments an die DNA führt zu Struktur- und Eigenschaftsänderungen. Detaillierte Informationen wurden mit Hilfe von Röntgenstrukturanalyse und NMR-Spektroskopie von intrastrand crosslinks in DNA-Doppelhelices erhalten.<sup>[49]</sup> Diese Strukturuntersuchungen zeigten, dass die Komplexierung der DNA mit Cisplatin eine charakteristische Abwinkelung hervorruft, die am Knickpunkt eine ungewöhnliche Kreuzung zwischen A- und B-Form der DNA-Helix bewirkt (Abb. 7).<sup>[50]</sup>

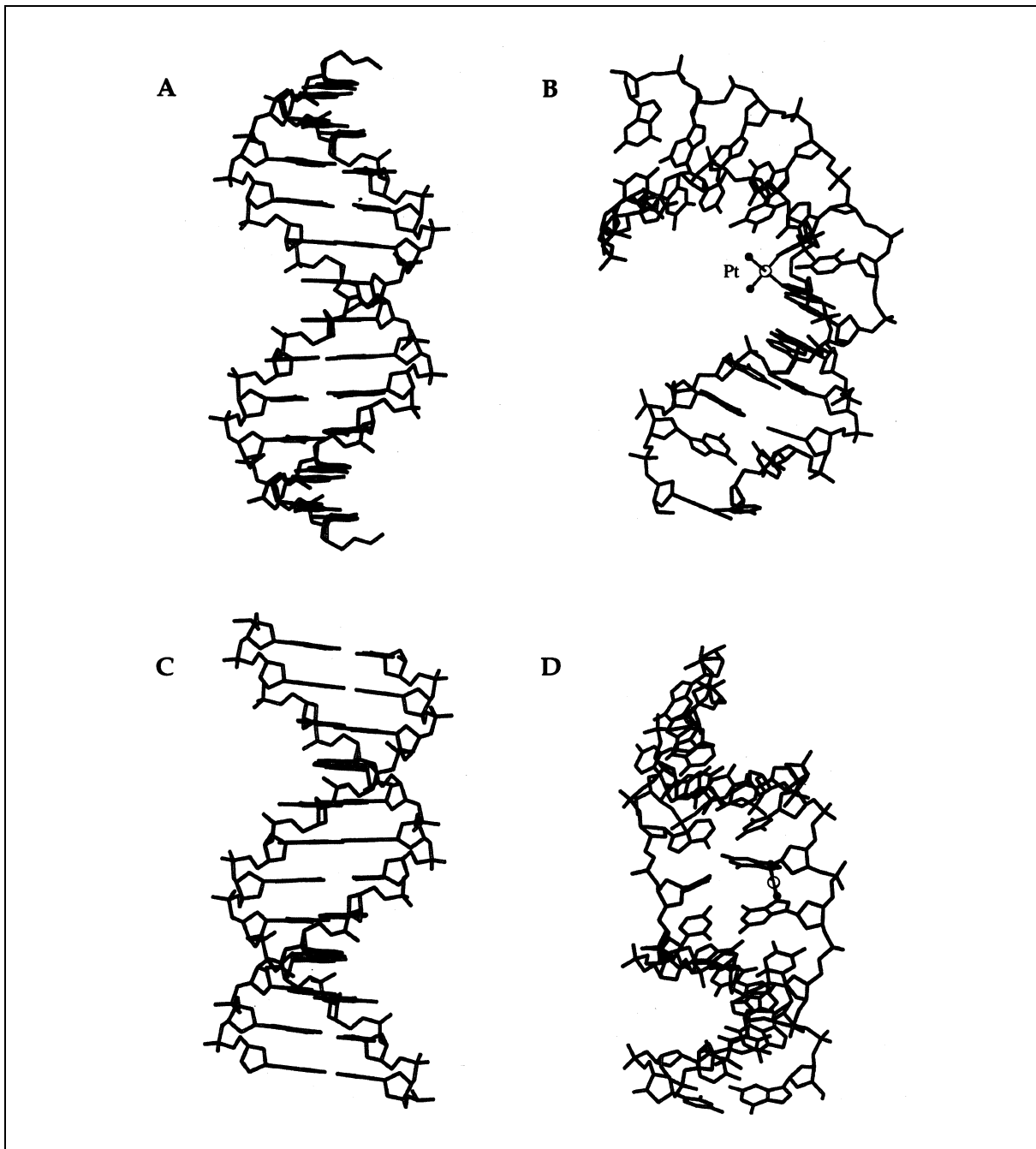


Abb. 7: Charakteristische Abwinkelungen der DNA nach Komplexierung mit Cisplatin. A) Große Furche einer normalen B-DNA. B) Cisplatin-Addukt in der großen Furche der B-DNA. C) Kleine Furche einer normalen B-DNA. D) Cisplatin-Addukt in der kleinen Furche der B-DNA.

Da sowohl *cis*- als auch *trans*-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>2+</sup> die Doppelhelixstruktur und Replikation der DNA stören, bleibt die Frage, warum nur der *cis*-Komplex zytostatische Aktivität zeigt. Das *trans*-Isomere wird zwar schneller aufgenommen als Cisplatin, nach sechs Stunden nimmt jedoch die Konzentration des gebundenen *trans*-Komplexes ab, während weiterhin *cis*-Isomer akkumuliert wird. Nach 24 Stunden ist nur noch sehr wenig *trans*-Verbindung an der DNA gebunden. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die Veränderungen in der Struktur durch das *trans*-Isomere von den zelleigenen Reparaturmechanismen deutlich anders wahrgenommen werden als die von der Koordination des Cisplatins herrührenden.<sup>[43]</sup> Die spezifische Bindung eines chromosomalen HMG1-Proteins<sup>[51]</sup> (*High Mobility Group Protein*) und der strukturspezifischen Erkennungsproteine (SSRPs, *Structure Specific Recognition Proteins*) an *cis*-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>2+</sup>-gestörte DNA lässt auf Beeinträchtigungen des genetischen Informationstransfers hinsichtlich veränderter Transkription oder fehlerhafter Erkennung und ausbleibender Reparaturen schließen.<sup>[51, 52, 53, 54]</sup> Diese Proteine bilden somit gewissermaßen einen Schutzschild über der Platin-DNA-Bindungsstelle, sodass diese von den körpereigenen Reparaturmechanismen defekter DNA-Stellen nicht erkannt wird.<sup>[55]</sup>

### 1.3.2.3 Klinischer Einsatz von Cisplatin

Das seit 1978 zugelassene Cisplatin wird als Einzelpräparat oder in Verbindung mit anderen, synergistisch wirkenden Zytostatika wie Bleomycin, Vinblastin, Methotrexat, Adriamycin, Cyclophosphamid, Doxorubicin oder Ethidiumbromid<sup>[56]</sup> gegen Hoden-, Ovarial-, Blasen- und Lungenkarzinome sowie gegen Tumore im Hals-Kopf-Bereich eingesetzt.<sup>[57]</sup> Die deutlich gesunkene Mortalität bei Hoden- und Blasenkrebs<sup>[20, 58]</sup> ist zumindest teilweise auf die bis über 90 % angestiegenen Heilungschancen für diese Tumorarten zurückzuführen. Cisplatin ist seit 1983 das umsatzstärkste Zytostatikum in den USA; die Präparate erreichten kumulierte Umsätze von über 100 Millionen Dollar und Heilungserfolge bei etwa 30 000 Patienten pro Jahr.<sup>[39]</sup> Cisplatin erzielte bereits 1987 einen Weltumsatz von 115 Millionen US-Dollar.<sup>[59]</sup>

### 1.3.2.4 Pharmakologie und Toxikologie von Cisplatin

Die Cisplatin-Therapie ist in der klinischen Anwendung mit einer Reihe gravierender Nebenwirkungen verbunden, wie bereits im Zusammenhang mit der Wirkungsweise von Zytostatika erwähnt wurde. Das intravenös verabreichte Cisplatin führt zu unmittelbaren Nebenwirkungen wie Beeinträchtigungen des Gastrointestinalbereichs (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen), Nephrotoxizität (nierenschädigende Wirkung), Ototoxizität (Gehörschädigung), Myelotoxizität (knochenmarkschädigende Wirkung) und peripheren Neuropathien (Schädigung

peripherer sensibler Nerven) sowie psychischen Belastungen.<sup>[60]</sup> Die toxikologische Wirkung von Cisplatin beruht hauptsächlich auf der Koordination von Platin an Thiolgruppen von Proteinen. Der dosislimitierende Faktor ist heute vor allem die Myelotoxizität, da die starke Nephrotoxizität durch zusätzliche Gabe von Schwefelverbindungen, wie Thioharnstoff oder Natriumdiethyldithiocarbamat,<sup>[61]</sup> sowie durch Hydratation und Mannitol-induzierte Diurese verringert werden kann, weil die renale Ausscheidung von Platinverbindungen beschleunigt wird. Um Übelkeit und Erbrechen abzumildern, werden Antagonisten von Dopamin<sup>α</sup> und Serotonin<sup>β</sup> verabreicht, und Schwefelverbindungen wie Glutathion können neurotoxische Effekte reduzieren.

Problematisch beim klinischen Einsatz von Platinverbindungen ist auch die in den Tumorzellen auftretende Wirkstoffresistenz bei längeren Therapieanwendungen. Man diskutiert verschiedenste Mechanismen der Resistenzentwicklung, wie Veränderungen des transmembranen Transports von Cisplatin,<sup>[62]</sup> Deaktivierung von Cisplatin durch intrazelluläre Thiole wie Glutathion<sup>[63]</sup> oder Metallothionein,<sup>[64]</sup> verbesserte DNA-Reparaturfähigkeit,<sup>[65]</sup> Beeinflussung der Aktivität der Proteinkinase, Variationen im Folat-Metabolismus und in der Expression von Onkogenen.<sup>[46]</sup>

### 1.3.2.5 Weitere zytostatisch wirkende Platinverbindungen

Mit Entdeckung des therapeutischen Nutzens von Platinverbindungen begann die Suche nach verwandten Verbindungen, die effektiver und weniger toxisch sind.<sup>[66]</sup> Vier Platin(II)-Verbindungen, die intravenös verabreicht werden, sind inzwischen zugelassen, und eine Reihe weiterer *cis*-Diam(m)inkomplexe einschließlich eines oral applizierbaren Platin(IV)-Komplexes befindet sich in den klinischen Studien. Eine der am häufigsten gegen Krebs eingesetzten Platinverbindung neben Cisplatin ist Carboplatin<sup>γ</sup>.<sup>[67]</sup> Die Komplexe Nedaplatin (254-S)<sup>δ</sup>,<sup>[68]</sup> und Oxaliplatin<sup>ε</sup>,<sup>[69]</sup> sind in Japan bzw. in Frankreich zugelassen. Gegenstand klinischer Studien sind darüber hinaus der oral verfügbare Komplex JM-216<sup>ζ</sup>,<sup>[70]</sup> Iproplatin<sup>η</sup>,<sup>[71]</sup> Ormaplatin<sup>θ</sup>,<sup>[72]</sup> DACCP<sup>ι</sup>,<sup>[73]</sup> und N-DDP<sup>κ</sup>,<sup>[68]</sup> (Abb. 8).

<sup>α</sup> 4-(2-Aminoethyl)catechol

<sup>β</sup> 3-(2-Aminoethyl)-1*H*-indol-5-ol (5-Hydroxytryptamin)

<sup>γ</sup> *cis*-Diammin(1,1-cyclobutandicarboxylato)platin(II)

<sup>δ</sup> *cis*-Diammin(glycolato)platin(II)

<sup>ε</sup> (*trans*-*R,R*-1,2-Diaminocyclohexan)oxalatoplatin(II)

<sup>ζ</sup> Bis(acetato)ammindichloro(cyclohexylamin)platin(IV)

<sup>η</sup> *cis*-Dichlorobis(isopropylamin)-*trans*-dihydroxoplatin(IV)

<sup>θ</sup> Tetrachloro(DL-*trans*-1,2-diaminocyclohexan)platin(IV)

<sup>ι</sup> *trans*-*R,R*-1,2-Diaminocyclohexan(4-carboxyphthalato)platin(II)

<sup>κ</sup> *cis*-Bis(nonadecanoato)(*trans*-*R,R*-1,2-diaminocyclohexan)platin(II)

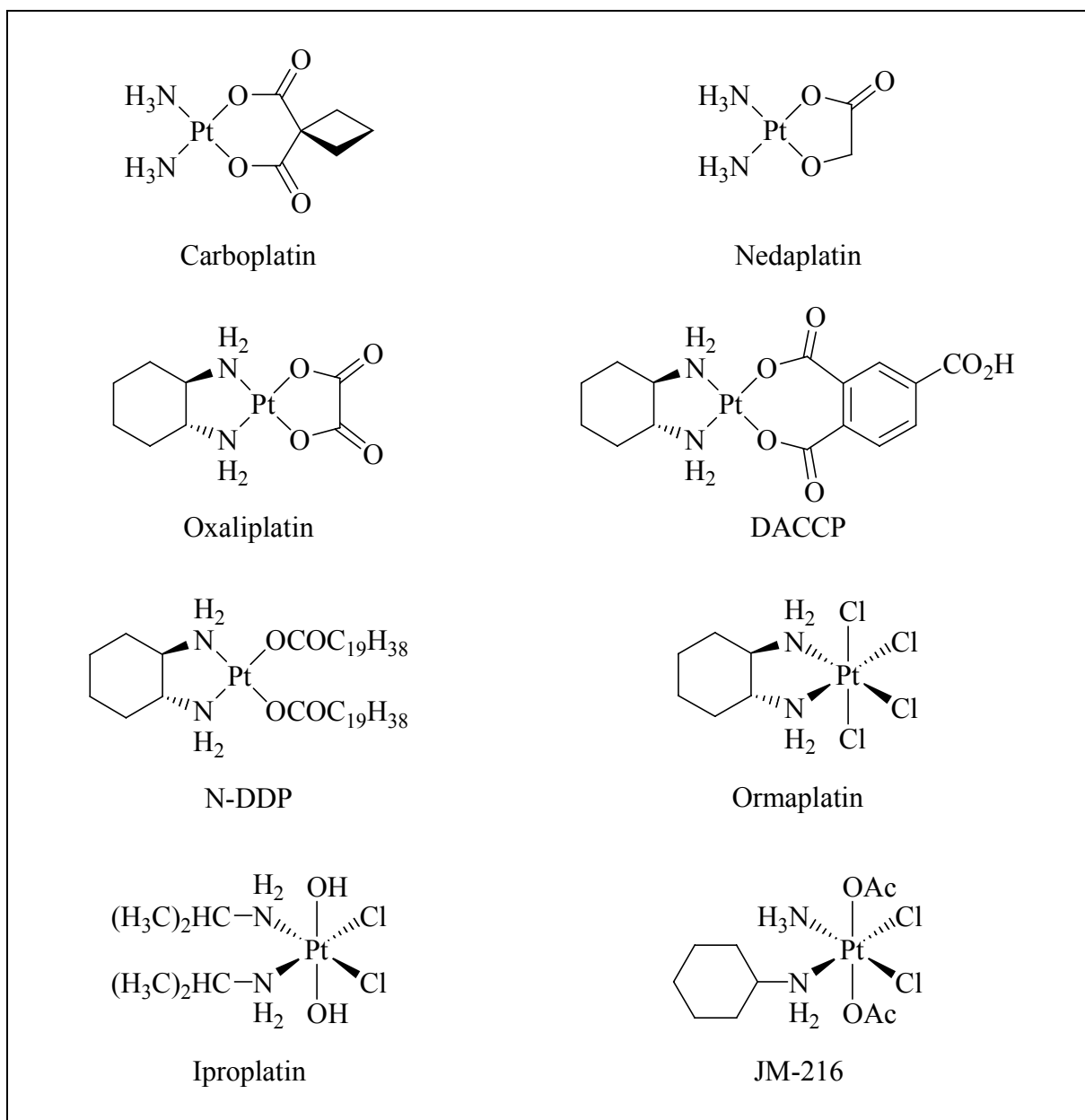


Abb. 8: Zytostatisch wirkende Platinkomplexe als Alternativen zu Cisplatin.

Als bestes Analogon zu Cisplatin erwies sich bisher Carboplatin, das seit 1990 in Großbritannien auf dem Markt ist. Es zeigt eine mit Cisplatin vergleichbare Wirksamkeit bei Ovarial-, Bronchial- und Zervix-Karzinomen sowie Kopf- und Halstumoren. Ebenso wie Cisplatin kann Carboplatin als Strahlensensitizer wirken. Ein wesentlicher Vorteil von Carboplatin liegt in der erheblich reduzierten Nephrotoxizität, die im angewendeten Dosisbereich keine Rolle mehr spielt, einem geringeren emetischen Potenzial, d. h. Verminderung von Übelkeit und Erbrechen, und der verringerten Neurotoxizität und Ototoxizität. Dies wird allerdings mit einer stärkeren Knochenmarktoxizität und damit einhergehender Thrombozytopenie und Leukozytopenie erkauft. Diese Myelotoxizität ist für Carboplatin dosislimitierend. Im Unterschied zu Cisplatin trägt Carboplatin als Abgangsgruppe die 1,1-Cyclobutandicarbonsäure

und ist damit gegenüber Hydrolyse stabiler. Die nicht koplanare Struktur von Carboplatin aufgrund des tetraedrisch konfigurierten Spiro-Kohlenstoffatoms führt möglicherweise zu einem verminderten Abbau zu schädigenden Derivaten. So beträgt die Halbwertszeit im Blutplasma bei 37 °C für Carboplatin 30 Stunden, für Cisplatin jedoch nur 1.5 bis 3.6 Stunden.<sup>[74]</sup>

Nedaplatin und Oxaliplatin sind besonders wirksam in der Kombinationschemotherapie von Lungen-, Mastdarm- und Eierstockkrebs im fortgeschrittenen Stadium.<sup>[74]</sup> Iproplatin zeigt praktisch keine Nephro-, Oto- oder Neurotoxizität. Dosislimitierend ist hier ebenfalls die Myelosuppression.<sup>[57]</sup> Dagegen zeichnet sich DACCP durch die hohe Löslichkeit in 1 %iger wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und vor allem durch eine fehlende Kreuzresistenz gegenüber Cisplatin aus.<sup>[75]</sup>

Gegenstand der aktuellen Forschung sind Verbindungen wie *cis*-Ammindichloro(2-methylpyridin)platin(II), das entwickelt wurde, um die Resistenzentwicklung, für die Glutathion und andere Thiole in den Zellen verantwortlich gemacht werden, durch sterische Hinderung zu umgehen bei gleichzeitiger Erhaltung der zytotoxischen Eigenschaften.<sup>[76, 77]</sup> Auch zytostatisch wirkende *trans*-Platinkomplexe, wie JM-335,<sup>[78]</sup> multinukleare Platinkomplexe<sup>[79]</sup> und Platinkomplexe mit biologisch aktiven Carrier-Liganden werden eingehend untersucht.<sup>[80]</sup> Das lipophile Cisplatin-Analogon N-DDP zeigt bei Einbettung in Liposome *in vivo* eine vielversprechende Aktivität gegen Lebermetastasen und gegen Cisplatin-resistente Tumore.<sup>[81]</sup>

## 1.4 Photodynamische Tumorthherapie

### 1.4.1 Historische Entwicklung

Die Verwendung von Photosensibilisatoren in der Medizin ist kein neues Konzept, denn bereits vor über 3000 Jahren nutzte man Licht – Sonnenlicht – und natürliche Photosensibilisatoren zur Behandlung von Hauterkrankungen. So wurden in Ägypten Patienten mit dem Krankheitsbild der Weißfleckenkrankheit Vitiligo mit Pflanzensäften behandelt und anschließend dem Sonnenlicht ausgesetzt. In China behandelte man Patienten mit Hautkrebs mit dem Kot der Seidenraupe und Sonnenlicht.

Schon um 1900 wurde von RAAB berichtet, dass die Einwirkung von diffusem Tageslicht auf mit dem Farbstoff Acridin-Orange behandelte Wimpertierchen für ihren Tod ausreichte.<sup>[82]</sup> TAPPEINER und JESONEK entwickelten im Jahre 1903 das Grundkonzept der photodynamischen Tumorthherapie (PDT), als sie zur Behandlung von Hautkrebspatienten Eosin und Sonnenlicht einsetzten.<sup>[83]</sup> Im Jahre 1913 erkannte MEYER-BETZ die ausgezeichnete Eignung von Porphyrinverbindungen für die PDT, als er einen Selbstversuch mit etwa 200 mg Hämato-



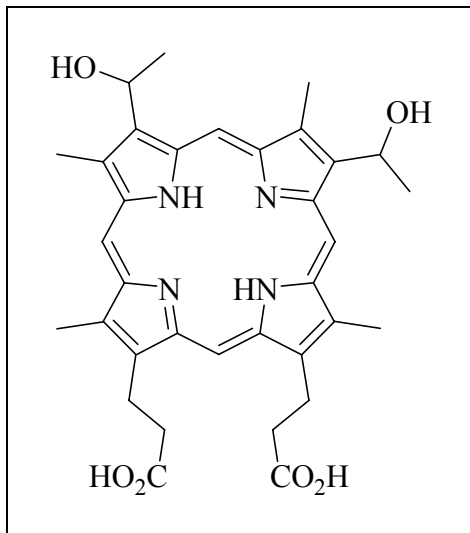


Abb. 9: Hämatoporphyrin – monomere Baueinheit von Photofrin II

porphyrin unternahm.<sup>[84]</sup> Weitere entscheidende Entwicklungen ergaben sich durch die Forschungstätigkeit von AULER und BANZER, die 1942 die unterschiedliche Aufnahme und Retention von Porphyrinen in normalem und bösartigem Gewebe beobachteten,<sup>[85]</sup> von FIGGE, der 1948 die Möglichkeit der Krebsdiagnostik und -therapie mit Porphyrinen und Metalloporphyrinen vorschlug,<sup>[86]</sup> und von SCHWARTZ, der 1955 die selektive Fluoreszenz von malignem Gewebe nach systemischer Verabreichung mehr auf Verunreinigungen im Rohprodukt als auf Hämatoporphyrin selbst zurückführte.<sup>[87]</sup> Der nächste

Meilenstein wurde durch LIPSON 1961 bei der Entwicklung des Hämatoporphyrin-Derivats (HpD) gesetzt, das er durch Behandlung von Hämatoporphyrin mit einer Mischung aus Eisessig und Schwefelsäure und anschließendes Neutralisieren und Waschen als braunes Pulver isolierte.<sup>[88]</sup> Nur fünf Jahre später gelang LIPSON die erste erfolgreiche Behandlung einer Brustkrebspatientin mit HpD. Dieses HpD ist ein Vorläufer des auch heute noch in der klinischen Praxis verwendeten Photofrin II (Abb. 9).<sup>[89]</sup>

### 1.4.2 Klinische Anwendung der Photodynamischen Therapie

Bei der PDT werden folgende Stufen durchlaufen:

1. Die Lösung des Photosensibilisators (1-5 mg pro kg Körpergewicht), der bei einer Wellenlänge von 600 bis 800 nm absorbiert, wird im Regelfall intravenös appliziert. Für Hauttumore ist auch eine lokale Verabreichung in einer Paste möglich. Bei der intravenösen Applikation, ist nach 15-72 Stunden die Anreicherung des Photosensibilisators im Tumorgewebe im Vergleich zu den umgebenden Geweben optimal. Günstig ist es jetzt, im kurzwelligen Absorptionsbereich des Photosensibilisators mit geringer Bestrahlungsstärke das Areal des Tumors zu bestrahlen, um durch die auftretende Fluoreszenz das gesamte Ausmaß des Tumors für die folgende Behandlung zu diagnostizieren (Photodynamische Diagnostik, PDD).
2. Die Bestrahlung wird jetzt im langwelligen Absorptionsbereich des Photosensibilisators direkt auf der Haut, oder bei im Körper liegenden Tumoren endoskopisch mit Hilfe optischer Lichtleitfasern, durchgeführt. Dazu setzt man gepumpte Gas- und Festkörperlaser sowie Farbstofflaser ein.

3. Nach photochemischer Anregung des Photosensibilisators und den damit verbundenen Folgereaktionen tritt innerhalb weniger Stunden durch Nekrose (Zelltod in Folge von Gewebeverletzungen, Gifteinwirkung oder Nährstoffmangel) und Apoptose (programmierter Zelltod) ein Absterben der Zellen ein. Ausgeprägte zelluläre und das gesamte tumoröse Gewebe umfassende Effekte werden wenige Tage später beobachtet. Im Idealfall führen sie nach 4-6 Wochen zur totalen Auflösung des Tumors.

Jede Therapie von Tumoren hat ihre Grenzen. Dies gilt auch für die PDT. Mit Photosensibilisatoren auf der Basis von HpD (Photofrin, Photosan) lassen sich Tumore in Organen dann erfolgreich behandeln, wenn die Dicke der Tumorfläche nicht größer als 2-3 mm ist. Vorteilhaft zur Behandlung sind daher flache Tumore. So setzt man heute Photofrin zur Behandlung von Blasenkarzinomen ein.<sup>[90]</sup> Erste Erfolge sind auch bei der PDT von malignen Neubildungen der Haut, von Lungen-, Blasen- und gynäkologischen Tumoren sowie Hirn- und Augentumoren zu verzeichnen. Neuere Forschungsansätze beschäftigen sich mit der Therapie von gastrointestinalen Tumoren.<sup>[91]</sup> Eine vollständige Tumorregression wird in 80 bis 85 % der Fälle beobachtet. In 50 % der Fälle wurde über viele Jahre ein Erfolg der Behandlung festgestellt. Dies gilt auch für Tumore, bei denen konventionelle Therapien nicht zum Erfolg führten.<sup>[92]</sup>

Gegenüber konventionellen Methoden der Tumorthherapie liegt der Vorteil der PDT in der selektiven und lokalen Applikation sowie der wiederholten Anwendung auch zusammen mit anderen Behandlungsarten. Die auftretenden Nebenwirkungen beschränken sich im Allgemeinen auf eine zeitlich begrenzte erhöhte Lichtempfindlichkeit der therapierten Person. Das Abheilen der Wunde nach Verschorfung des Tumors verläuft relativ rasch und hinterlässt häufig keinerlei Narben, da durch die PDT keine Muskel- oder Gewebeschädigungen auftreten.

### **1.4.3 Wirkungsweise von Photosensibilisatoren**

Photosensibilisatoren als aktive Phototherapeutika sollten eine hohe Phototoxizität und eine geringe Dunkeltoxizität aufweisen. Die Phototoxizität wird durch die photophysikalischen und photochemischen Eigenschaften der Photosensibilisatoren, deren intrazelluläre Konzentration und deren subzelluläre Lokalisation bestimmt. Die Aufnahme und Lokalisation ist entscheidend durch die Struktur der Photosensibilisatoren bestimmt. So werden eher unpolare Photosensibilisatoren bevorzugt über rezeptorvermittelte Endozytose aufgenommen; Photosensibilisatoren auf Basis von HpD werden vornehmlich in Membranen der Zelle, des Zellkerns, der Mitochondrien und im endoplasmatischen Retikulum angereichert.<sup>[93]</sup>

Wichtige photophysikalische Eigenschaften sind eine hohe Quantenausbeute sowie lange Lebensdauer des angeregten Triplettzustands. Außerdem ist eine Absorption im langwelligen sichtbaren Bereich  $\lambda > 630 \text{ nm}$  (möglichst  $\lambda > 680 \text{ nm}$ ) mit großen molaren Absorptionskoeffizienten  $\epsilon > 50\,000 \text{ l}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$  erforderlich. Dies ist wichtig, da die Eindringtiefe des Lichts in das Gewebe mit der Wellenlänge zunimmt, diese Wellenlänge weniger Interferenzen mit dem normalen Blutfarbstoff aufweist und mit größerem  $\epsilon$  mehr Photonen absorbiert werden, obwohl das Absorptionsmaximum der Porphyrine bei 400-500 nm liegt.<sup>[94, 95]</sup>

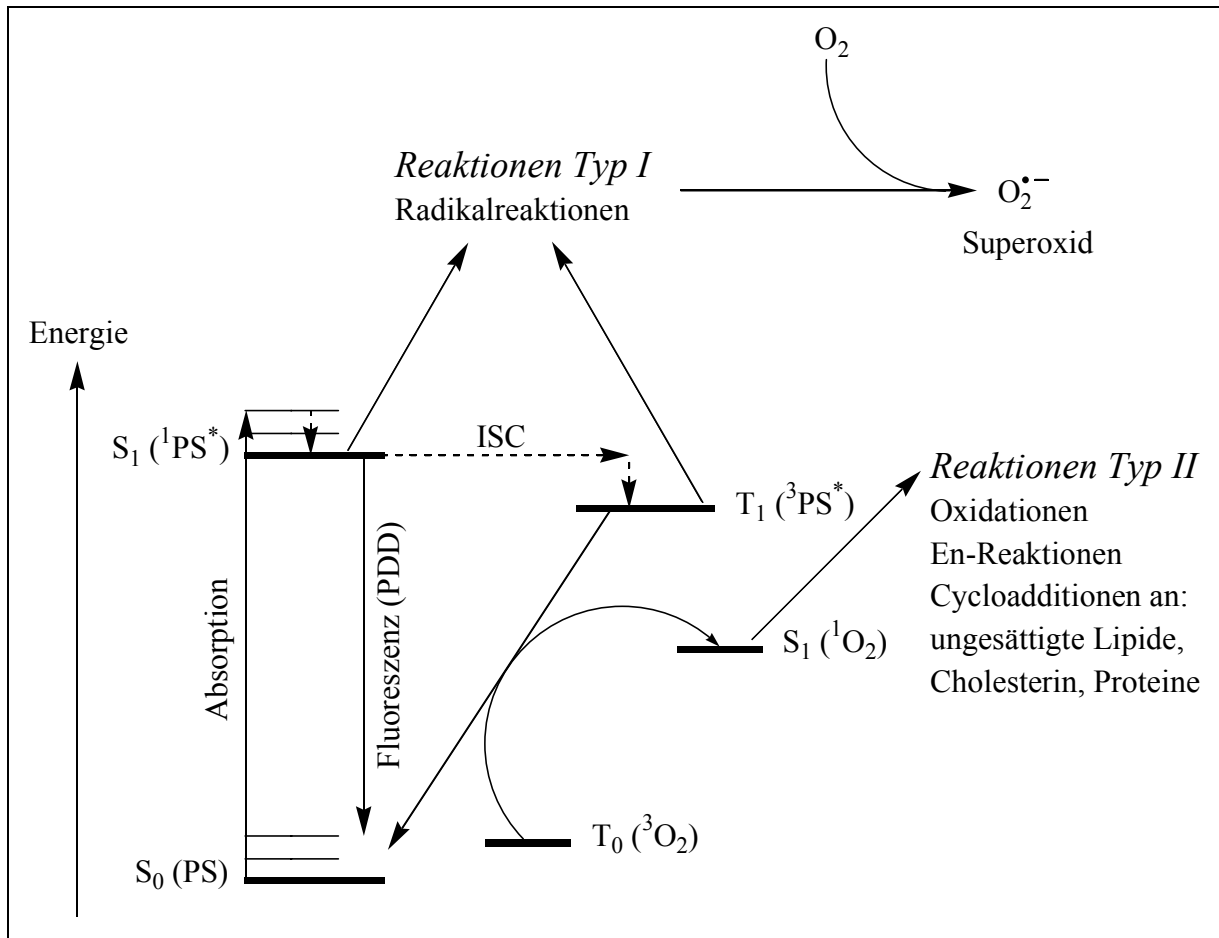


Abb. 10: Anregung eines Photosensibilisators und Folgereaktionen.<sup>[96]</sup>

Die folgenden photochemischen Reaktionen führen zu einer Schädigung des Gewebes (Abb. 10):

- Durch Absorption von Photonen geht der Photosensibilisator aus dem Grundzustand  $S_0$  in den angeregten Singulettzustand ( $^1\text{PS}^*$ ) über und anschließend via Intersystem Crossing (ISC) in den angeregten Triplettzustand ( $^3\text{PS}^*$ ) (Abb. 11, Gl. 1).
- Die nachfolgenden Reaktionen aus dem angeregten Triplettzustand ( $^3\text{PS}^*$ ) unterteilt man in Typ I- und Typ II-Reaktionen. Typ I-Reaktionen sind Radikalreaktionen oder Elektronentransferreaktionen als reduktives Quenching mit Biomolekülen (Abb. 11,

Gl. 2) oder als oxidatives Quenching mit Sauerstoff (Abb. 11, Gl. 3). Vorherrschend sind allerdings Typ II-Reaktionen, die durch einen spinerlaubten Triplett-Triplett-Energietransfer vom  $^3\text{PS}^*$  auf Sauerstoff, der sich im Triplettgrundzustand ( $^3\text{O}_2$ ) befindet, initiiert werden. Dieser Energietransfer führt zur Bildung von Sauerstoff im angeregten Singulettzustand ( $^1\text{O}_2$ ) (Abb. 11, Gl. 4).<sup>[97]</sup>

- Singulett-Sauerstoff geht leicht [2+2]-, [4+2]-Cycloadditionen und En-Reaktionen ein und wirkt somit als zytotoxisches Agens.<sup>[97a, 98]</sup> Biomoleküle, die an solchen Reaktionen beteiligt sein können, sind z. B. Lipide, Proteine, Cholesterin sowie die Seitengruppen von Aminosäuren (Tryptophan, Histidin). Da diese Moleküle auch Bestandteile von Membranen sind, treten häufig Membranschädigungen, vor allem von Lysosomen und Mitochondrien, und damit Zell- und Gefäßschäden auf. Die Photodynamische Therapie verursacht eine Vasokonstriktion und Thrombozytenaggregation und dadurch eine Verminderung des Blutflusses im Tumor.<sup>[91a, 99]</sup> Ein weiterer Angriffspunkt von Singulett-Sauerstoff in der Zelle sind Nucleoside.<sup>[100]</sup>

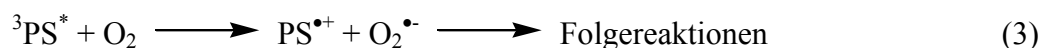
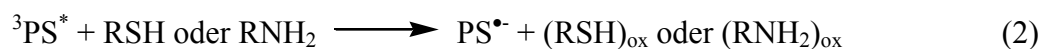


Abb. 11: Mechanismus der photodynamischen Therapie.

Ein idealer Photosensibilisator für photomedizinische Anwendungen zeichnet sich durch folgende Eigenschaften aus: Es sollte sich um eine chemisch genau definierte Substanz handeln, die nach Anregung mit Licht eine hohe Ausbeute an Singulett-Sauerstoff ermöglicht. Da für therapeutische Anwendungen der Eindringtiefe des Anregungslichts große Bedeutung beigemessen wird, sollte die Absorption im energetischen Spektralbereich zwischen den Infrarotbanden des Wassers und der Absorption des Hämoglobins liegen (therapeutisches Fenster,  $\lambda = 630\text{--}850\text{ nm}$ ). Die Eindringtiefe liegt dann abhängig von verwendeter Wellenlänge und gewebsspezifischem Streukoeffizienten bei maximal 5 mm. Darüber hinaus sollte sich der Wirkstoff preferentiell in Tumorgewebe akkumulieren. Er sollte in Abwesenheit von Licht keine Dunkeltoxizität zeigen und eine kurze Verweildauer im Körper aufweisen, d. h. nach der Behandlung möglichst rasch metabolisiert und ausgeschieden werden.<sup>[101]</sup>

### 1.4.4 Anreicherungstheorien

Ein entscheidender Vorteil von Photosensibilisatoren auf Basis von Porphyrin-Derivaten ist deren Anreicherung im Tumorgewebe. Die Verteilungsraten zwischen Tumorgewebe und normalem Gewebe liegen bei 2:1 bis 10:1, wobei sich diese Bandbreite sowohl durch die Anwendung verschiedener Photosensibilisatoren als auch durch verschiedene Tumorsysteme ergibt.<sup>[91a, 99]</sup> Bei Kolonkarzinomen, die durch Dimethylhydrazin in Mäusen induziert wurden, konnte eine deutliche Anreicherung von HpD und eines Phthalocyanin-Derivats (etwa sechsmal höhere Konzentration) im Vergleich zum umgebenden Gewebe beobachtet werden.<sup>[102]</sup>

Eine Möglichkeit zur Verstärkung dieser Selektivität bietet die gezielte Injektion und Bestrahlung nach dreidimensionaler Erfassung des Tumors.

Eine umfassende Erklärung dieser Anreicherung ist bisher noch nicht gefunden worden. Als mögliche Gründe für die Akkumulation werden hydrophobe Eigenschaften der Porphyrinoide, Aggregatbildung, Lymphstauungen, Ladungseinflüsse, selektive Bindung an zelluläre Komponenten und höhere Permeabilität des Tumorgewebes gegenüber gesundem Gewebe aufgrund der weniger kompakten Zell- und Gefäßstruktur der Tumorzellen vermutet.<sup>[103]</sup>

#### 1.4.4.1 Die LDL-Theorie der Akkumulation

Ein wesentlicher Faktor, der die Verteilung von Porphyrinoiden im Gewebe beeinflusst, sind *Low-Density-Lipoproteine* (LDL). Diese lipophilen Plasmaproteine können lipophile Porphyrine anlagern.<sup>[104]</sup> Diese LDL-Moleküle binden spezifisch an den zugehörigen LDL-Rezeptor. Die Aufnahme des sich bildenden Rezeptor-LDL-Komplexes in das Zellinnere erfolgt durch Endozytose.

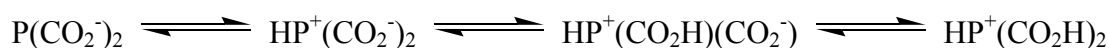
Die Hauptfunktion der LDL besteht im Transport von Cholesterin zu den peripheren Geweben.<sup>[105]</sup> Die Zahl der zugehörigen Rezeptoren regelt somit den zellulären Cholesterinhaushalt. Bei einem Überangebot an Cholesterin werden keine neuen LDL-Rezeptoren gebildet. Im krebserkrankten Gewebe ist aufgrund des gesteigerten Zellwachstums ein erhöhter Cholesterinbedarf gegeben, was zu einer gesteigerten Zahl von LDL-Rezeptoren führt. Auf diese Weise können nun Wirkstoff-LDL-Komplexe vermehrt in die Tumorzellen eindringen und dort ihre phototoxische Wirkung entfalten.<sup>[106]</sup>

### 1.4.4.2 Die pH-Theorie der Akkumulation

Einen weiteren Erklärungsansatz für die Anreicherung von Porphyrinoiden im Tumorgewebe lieferte POTTIER im Jahre 1990 mit der Abhängigkeit der Akkumulation vom pH-Wert in den Zellen.<sup>[107]</sup>

Wie Untersuchungen zeigen, ist der pH-Wert von schnell wachsendem Tumorgewebe oft signifikant geringer als der in normalen Zellen.<sup>[108]</sup> Während der pH-Wert von normalem Gewebe im Regelfall im extrazellulären Bereich zwischen 7.0 und 8.0 und im intrazellulären Bereich zwischen 6.5 und 7.5 liegt, lässt sich in menschlichem Tumorgewebe ein pH-Wert im Bereich 5.85 bis 7.68 feststellen. Diese ausgeprägten Schwankungen ergeben sich aus den vielen verschiedenen Arten von Tumoren. So sind z. B. voluminöse Tumore mit wenig organisierter Blutversorgung stärker sauer als kleine. Dieser Befund erklärt sich daraus, dass durch das unkontrollierte Zellwachstum bevorzugt anaerobe Glykolyse aufgrund einer schlechteren Sauerstoffversorgung durch eine veränderte Gefäßstruktur betrieben wird. Die Folge des anaeroben Stoffwechsels ist eine gesteigerte Milchsäureproduktion.

Ein Porphyrin P wie z. B. Hämatoporphyrin enthält neben basischen Iminogruppen zwei saure Carboxylfunktionen. Je nach pH-Wert liegen diese Spezies in Lösung in unterschiedlich geladenen Zuständen vor. Die bevorzugten Komponenten des Gleichgewichts sind:



Untersuchungen ergaben nun, dass Porphyrine besonders bei pH-Werten, wie sie in der Umgebung von Tumorzellen vorherrschen, ungeladen sind.

Gesundes Gewebe pH = 7.4		Malignes Gewebe pH = 6.5	
$\text{HP}^+(\text{CO}_2\text{H})(\text{CO}_2^-)$	(3 %)	$\text{HP}^+(\text{CO}_2\text{H})_2$	(3 %)
$\updownarrow$		$\updownarrow$	
$\text{HP}^+(\text{CO}_2^-)_2$	(32 %)	$\text{HP}^+(\text{CO}_2\text{H})(\text{CO}_2^-)$	(44 %)
$\updownarrow$		$\updownarrow$	
$\text{P}(\text{CO}_2^-)_2$	(65 %)	$\text{HP}^+(\text{CO}_2^-)_2$	(44 %)
		$\updownarrow$	
		$\text{P}(\text{CO}_2^-)_2$	(9 %)

Abb. 12: Säure-Base-Gleichgewichte eines Porphyrins P in Abhängigkeit vom pH-Wert.

Wie aus Abbildung 12 hervorgeht, liegen in gesundem Gewebe bei einem pH-Wert von 7.4 nur etwa 3 % des Porphyrin-Derivats in neutraler, zwitterionischer Form vor, während im Tumorgewebe mit niedrigerem pH-Wert ein deutlich größerer Anteil mit etwa 44 % auftritt. Da ungeladene Moleküle die Zellwand wesentlich leichter durchdringen können als geladene, ergibt sich daraus eine Anreicherung des Photosensibilisators in malignem Gewebe. Da der intrazelluläre pH-Wert, wie bereits erwähnt, um etwa 0.5 Einheiten niedriger ist als im extrazellulären Raum, liegt das Porphyrin-Derivat in der Zelle vorwiegend in geladener Form vor, was ein erneutes Passieren der Zellwand erschwert. Diese pH-Abhängigkeit wird auch bei anderen Zytostatika wie Alkylcobalt(III)-Chelatkomplexen ausgenutzt.<sup>[108c]</sup>

### 1.4.5 Weitere Photosensibilisatoren

Die bisher am intensivsten untersuchten und eingesetzten Photosensibilisatoren für die PDT sind die aus Hämatoporphyrin-Derivat (HpD) durch Gelpermeationschromatographie erhaltenen höhermolekularen Fraktionen wie Photofrin und Photosan. Sie werden als Photosensibilisatoren der ersten Generation bezeichnet.<sup>[109, 110, 111]</sup> Je nach Herstellungsart variiert HpD in seiner Zusammensetzung. Es besteht aus mindestens 25 Einzelkomponenten, die bisher nicht vollständig charakterisiert wurden. Bei HpD handelt es sich zu etwa 50 % um ein Gemisch der Monomeren Hämatoporphyrin, Hydroxyethylvinyldeuteroporphyrin und Protoporphyrin. Als photodynamisch aktivste Komponenten wurden Dihämatoporphyrinester und -ether identifiziert. Die Nachteile der Photosensibilisatoren der ersten Generation sind die nur drei- bis fünfmal höhere Anreicherung im Tumorgewebe im Vergleich zu normalem Gewebe, die Lichtempfindlichkeit der Patienten aufgrund der hohen Aufnahme in anderen Körpergeweben wie Haut und Augen und die geringe Eindringtiefe des verwendeten Lichtes in das Gewebe, da die optimale Bestrahlungswellenlänge bei 630 nm liegt.

Trotz der zum Teil guten Behandlungserfolge mit den Photosensibilisatoren der ersten Generation führten die Nachteile dieser Substanzen die aktuelle Forschung auf die Suche nach neuen Photosensibilisatoren. Dabei gilt das besondere Augenmerk langwelliger absorbierenden Porphyrin-Derivaten. Phthalocyanine (Pc) und Naphthalocyanine (Nc) haben Eigenschaften, die diese Verbindungen für die PDT besonders attraktiv machen.<sup>[112, 113]</sup> Diese Verbindungen besitzen geeignete Absorptionsmaxima (Pc:  $\lambda = 660-740$  nm, Nc:  $\lambda = 750-830$  nm), sodass therapeutisches Licht 2-3 cm in das Gewebe eindringen kann, eine große Variationsbreite an Substituenten und Zentralmetallionen, eine geringe Dunkeltoxizität sowie gute Tumorlokalisation und gute photodynamische Aktivität.

Für die Photodynamische Diagnostik (PDD) von Tumoren, insbesondere von gastrointestinalen Präkanzerosen, befindet sich derzeit die 5-Aminolävulinsäure (ALA) im Zulassungsverfahren. Die Applikation von ALA führt zu deren bevorzugter Anreicherung in tumorösen Geweben. ALA ist der biologische Baustein von Protoporphyrin IX (Abb. 13). Nach dessen

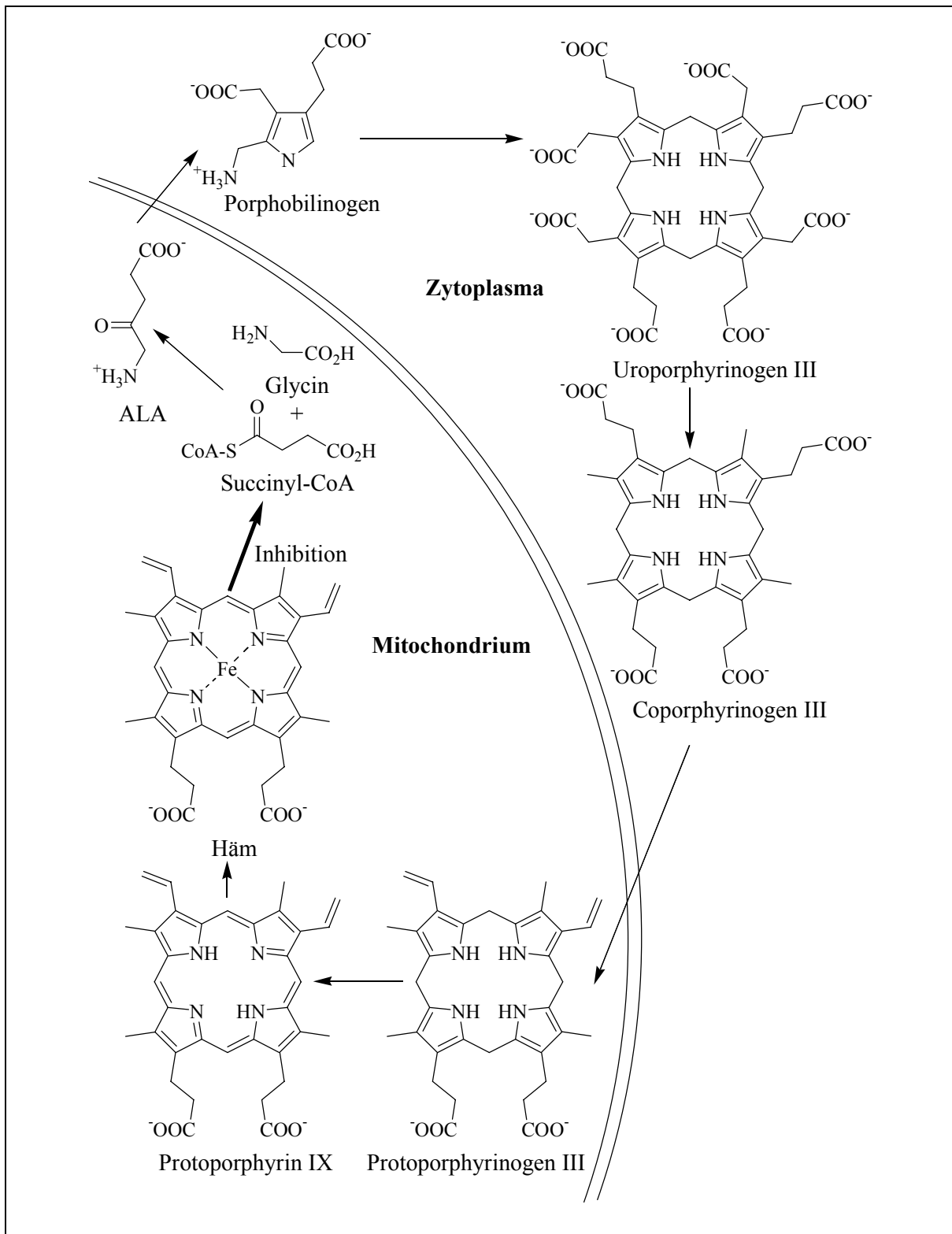


Abb. 13: Der Häm-Biosyntheseweg.<sup>[114]</sup>



Biosynthese im Tumorgewebe kann durch Bestrahlung über die auftretende Fluoreszenz das Ausmaß des Tumors genau lokalisiert werden.<sup>[115]</sup>

Bei der Bor-Neutroneneinfangtherapie (BNCT, *Boron Neutron Capture Therapy*) dienen Porphyrine als Carrier-Systeme für Borcluster, d. h. mit Hilfe der Porphyrine wird eine gezielte Anreicherung von Bor in den Tumorzellen erreicht, die anschließend mit thermischen Neutronen bestrahlt werden.<sup>[116]</sup> Die BNCT ist eine Tumorthherapie, die auf der Interaktion von zwei relativ harmlosen Spezies, einem  $^{10}\text{B}$ -Nukleus und einem thermischen Neutron basiert. Nach der Aufnahme des energiearmen, thermischen Neutrons bildet sich ein angeregter  $^{11}\text{B}$ -Kern, der in die hochenergetischen Nuklei  $^4\text{He}$  und  $^7\text{Li}$  zerfällt. Da diese Zerfallsprodukte eine effektive Reichweite von  $\sim 10\text{ }\mu\text{m}$  im Gewebe haben, ist das Ausmaß des Zellschadens auf näherungsweise den Durchmesser einer Zelle beschränkt.<sup>[117]</sup>

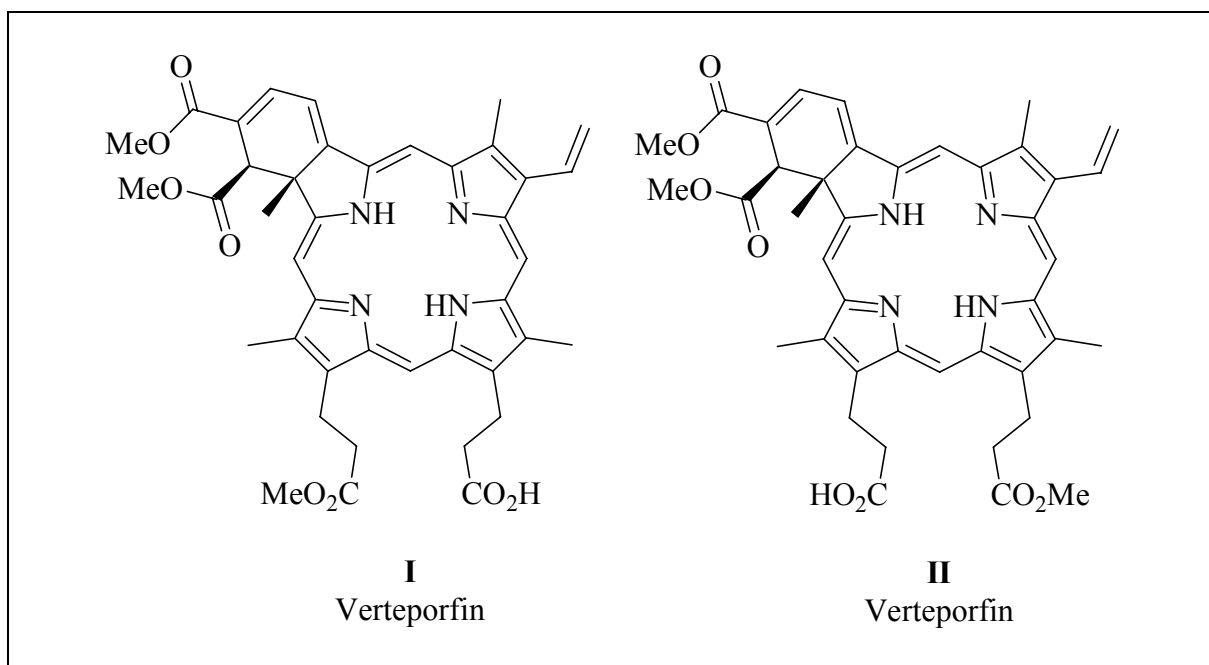


Abb. 14: Die beiden Regioisomere **I** und **II** von Verteporfin.

Ausgehend von Protoporphyrin IX wurden einige Benzoporphyrin-Derivate synthetisiert, deren Chromophore Absorptionsmaxima bei etwa 690 nm aufweisen. Dabei erwies sich das Benzoporphyrin-Derivat Verteporfin (Abb. 14) als photodynamisch aktivster Wirkstoff. Die pharmakologischen Eigenschaften von Verteporfin erwiesen sich allerdings ungünstig für eine PDT der meisten Krebsarten aufgrund tumoröser Läsionen und einer zu kurzen Verweildauer im Serum und im Gewebe. Aber während sich Verteporfin für eine Krebstherapie als ungeeignet herausstellte, zeigte es vielversprechende Erfolge bei der Behandlung der nassen Verlaufsform der altersbedingten Makula-Degeneration (AMD). Kurze Zeit nach der Injektion wird mit Laserlicht bestrahlt und im Sinne einer PDT Singulett-Sauerstoff erzeugt, der Gefäß-

neubildungen im Bereich der Makula („gelber Fleck“), die zu einem massiven Verlust der Sehkraft innerhalb kurzer Zeit führen würden, zerstört.<sup>[118]</sup>

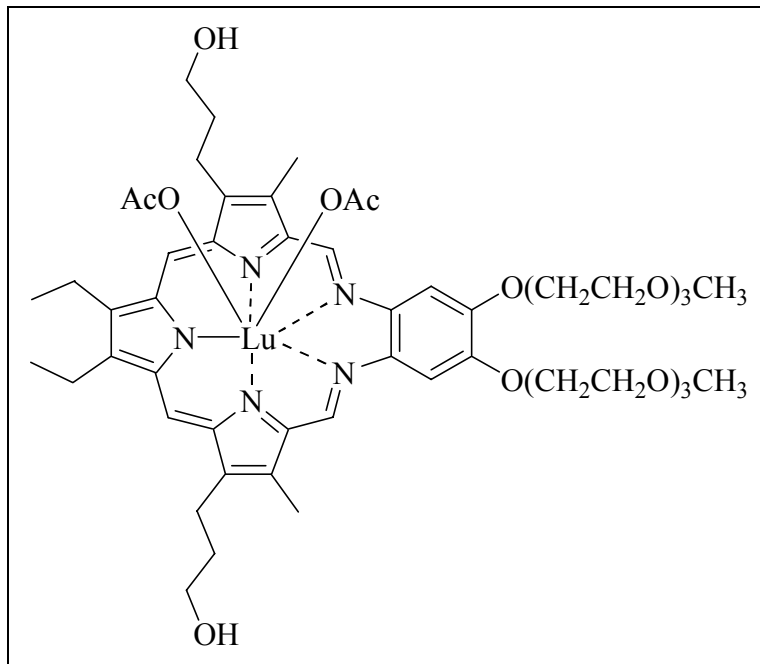


Abb. 15: Lutetium(III)-texaphyrindiacetat (Lu-TeX).

Als Photosensibilisatoren mit herausragenden photophysikalischen und pharmakologischen Eigenschaften befinden sich derzeit Texaphyrine in einer Reihe von klinischen Phase II-Studien. Es handelt sich bei dieser Substanzklasse um Verbindungen, die auf Porphyrinen basieren und fünf statt vier Stickstoffatome sowie ein dreiwertiges Lanthanoid-Metall als Kern enthalten. Das wasserlösliche Lu-TeX (Abb. 15) be-

sitzt viele Attribute eines idealen Photosensibilisators. So sind zum Beispiel die Absorptionsbanden im Vergleich zu Porphyrinen aufgrund des aromatischen 22  $\pi$ -Chromophors deutlich in den langwelligen Spektralbereich ( $\lambda = 732 \text{ nm}$ ), in dem praktisch keine Absorption durch Hämoglobin oder Wasser stattfindet, verschoben, wodurch eine größere Eindringtiefe des Lichts in das Gewebe gewährleistet ist. Bei minimaler Dunkeltoxizität wird Lu-TeX rasch vom Körper eliminiert. Die Selektivität für eine Anreicherung in neoplastischem Gewebe ist sehr hoch (Faktor  $\geq 10:1$  im Verhältnis zum umgebenden normalen Gewebe). In klinischen Phase II-Studien wird die Verwendung des Wirkstoffs Lu-TeX als Photosensibilisator für die PDT von malignen Melanomen und Brustkrebs sowie für die Behandlung von Arteriosklerose, die durch Ablagerungen von Cholesterin und anderen Fettverbindungen an den Blutgefäßwänden verursacht wird, und altersbedingter Makula-Degeneration (AMD) eingehend untersucht.<sup>[119]</sup>

Gegenstand aktueller Forschung sind auch weitere Photosensibilisatoren der zweiten Generation wie Chlorine,<sup>[120]</sup> Tetraphenylporphyrine,<sup>[121]</sup> Benzoporphyrin-Derivate,<sup>[122]</sup> Purpurine<sup>[123]</sup> und Pheophorbide<sup>[124]</sup> sowie deren Metallkomplexe.<sup>[125]</sup>

## 2 Grundgedanken und Zielsetzung

Die zytostatische Therapie gegen Krebs mit Platinverbindungen wie Cisplatin und Carboplatin wird klinisch sehr erfolgreich eingesetzt. Wie bereits in Kapitel 1.3.2 erwähnt, werden Patienten durch diesen Therapieansatz starken Nebenwirkungen ausgesetzt, da die Zytostatika sich relativ unselektiv in gesundem und malignem Gewebe verteilen. Ein entscheidender Vorteil der Photodynamischen Therapie mit Porphyrin-Derivaten besteht in der selektiven Anreicherung im Tumorgewebe und somit in der Schonung von gesundem Gewebe.

In der klinischen Praxis werden zur Krebsbekämpfung verschiedenste Kombinationen von Therapien verwendet, um ein möglichst breitgefächertes Wirkspektrum zu erzielen. So wird häufig der Tumor zunächst operativ weitgehend entfernt, die restlichen Fragmente einer Strahlentherapie und schließlich einer Chemotherapie unterzogen. Es werden aber nicht nur verschiedene Therapieformen, sondern auch mehrere Zytostatika nebeneinander eingesetzt.

Grundgedanke der vorliegenden Arbeit ist es nun, in einer Substanz zwei Therapieansätze miteinander zu verbinden. Dabei soll das Porphyrinsystem in Carboplatin-artige Komplexe eingeführt werden. Mit diesen Porphyrinplatin-Komplexen wird versucht, die zytostatische Aktivität des Carboplatin-artigen Komplexes mit der photodynamischen Aktivität des Porphyringerüsts zu kombinieren. Darüber hinaus wird die Carrier-Eigenschaft der Porphyrine dazu benutzt, eine Anreicherung der Platinverbindungen selektiv im Tumorgewebe zu erreichen. Durch Kombination zweier Therapieansätze in einem einzigen Molekül soll also im Sinne des Konzeptes des „drug targeting“ ein normalerweise unselektiv wirkender Arzneistoff so modifiziert werden, dass er positive Eigenschaften sowohl der photodynamischen Tumorthherapie als auch zytostatische Eigenschaften von Platinkomplexen in sich vereint. Die Wirksamkeit sollte sich in additiver Weise, vielleicht sogar in Form von synergistischen Effekten entfalten.

Im Zuge dieser Überlegungen wurden bereits einige Vorarbeiten mit positiven Ergebnissen geleistet.<sup>[126]</sup> Der Nachteil dieser Porphyrinplatin-Komplexe ist allerdings eine meist schlechte Löslichkeit in Wasser. Im Rahmen dieser Arbeit sollen neuartige Porphyrinsysteme mit langwelligeren Absorptionsmaxima synthetisiert werden, die sich durch eine gute Wasserlöslichkeit auszeichnen. Bei der Porphyrinsynthese wird auf den in Arbeiten von H. OBERMEIER<sup>[127]</sup> aufgegriffenen Ansatz zur Herstellung von unsymmetrisch substituierten Tetraarylporphyrinen zurückgegriffen. Zur Verbesserung der Wasserlöslichkeit sollen drei der vier Arylringe mit

Oligo- und Polyethylenglykolethern, die in Arbeiten von K.-C. BART<sup>[128]</sup> bereits verwendet wurden, Hydroxygruppen und quartären Ammoniumsubstituenten funktionalisiert werden.

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit liegt auf der Entwicklung neuer Synthesestrategien, um das Carboplatin-Fragment in verschiedene Porphyrinsysteme einzuführen. Dazu werden zunächst neue Carboplatin-artige Komplexe synthetisiert, da der unsubstituierte Cyclobutanring von Carboplatin keine Reaktionsmöglichkeit für eine Kopplung zulässt. Hierbei wird das Wasserstoffatom in 3-Position der 1,1-Cyclobutandicarbonsäure mit einem Chloratom und einer Hydroxygruppe substituiert.

Um das krebshemmende Potenzial der dargestellten Verbindungen bewerten zu können, werden alle Substanzen in Zellkulturexperimenten, d. h. in vitro, auf ihre zytostatischen und photodynamischen Fähigkeiten hin überprüft.

## 3 Carboplatin-artige Porhyrinplatin(II)-Komplexe

### 3.1 Das Zytostatikum Carboplatin

#### 3.1.1 Klinischer Einsatz von Carboplatin

Cisplatin wird bei der Behandlung einer Vielzahl von Krebsarten angewendet. Einige Tumore weisen jedoch eine natürliche Resistenz gegenüber Cisplatin auf, während andere nach ersten Behandlungen eine Resistenz entwickeln. Cisplatin hat darüber hinaus nur eine begrenzte Löslichkeit in wässrigen Lösungen und muss intravenös verabreicht werden, ein ungünstiger Umstand, der die Therapie erschwert. Die starken toxischen Nebenwirkungen resultieren aus der hohen Reaktivität des Komplexes gegenüber Bionucleophilen und der Bildung der aktiven aquatisierten Metaboliten  $(\text{NH}_3)_2\text{PtCl}(\text{OH}_2)^+$  und  $(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{OH}_2)_2^{2+}$ , die einer irreversiblen Bindung an schwefelhaltige Bionucleophile unterliegen, insbesondere an Albumin, dem Hauptprotein des Plasmas.<sup>[129, 130]</sup> Dieser Prozess führt zu einer Verminderung der Konzentration an freiem Arzneistoff und somit zu einer Verschlechterung des Antitumorpotenzials.<sup>[131]</sup> Diese Rückschläge gaben zusammen mit der Toxizität von Cisplatin den Antrieb, verbesserte Antitumor-Medikamente auf Platinbasis zu entwickeln.

Seit der Einführung von Cisplatin sind Tausende von Platinverbindungen synthetisiert worden und als potenzielle Antitumormittel bewertet worden. Über 28 sind in klinische Testung am Menschen eingegangen, aber nur Carboplatin (*cis*-Diammin(1,1-cyclobutandicarboxylato)-platin(II)) erlangte weltweite Anerkennung im klinischen Einsatz.<sup>[132]</sup>

Carboplatin reagiert wie Cisplatin mit nucleophilen Zentren der DNA, wodurch intrastrand und interstrand crosslinks sowie DNA-Protein-crosslinks gebildet werden. Die Zytotoxizität in vitro und in vivo von Carboplatin ist vergleichbar mit der von Cisplatin. Carboplatin zeigt jedoch andere pharmakokinetische Eigenschaften. Dies beinhaltet eine hohe renale Ausscheidungsrate von 50-75 % des gesamten Platins über den Urin in den ersten 24 Stunden und einen relativ geringen Proteinbindungsanteil von 10-20 %. Klinische Studien mit Carboplatin begannen 1981. Einige Phase I-Studien mit unterschiedlichen Dosisapplikationen ergaben, dass die Myelotoxizität dosislimitierend für Carboplatin ist. Das Toxizitätsmuster von Carboplatin beinhaltet im Vergleich zu Cisplatin mildere gastrointestinale Nebenwirkungen, keine Neurotoxizität und eine denkbar geringe Nephrotoxizität.<sup>[57]</sup>

### 3.1.2 Synthese von Carboplatin

Die Synthese von Carboplatin ist über verschiedene Wege möglich, die in Abbildung 16 dargestellt sind. Ausgangsverbindung ist in der Regel das kommerziell erhältliche Dikaliumtetrachloroplatinat  $K_2PtCl_4$  oder das daraus mit KI in situ hergestellte  $K_2PtI_4$ , welche in wässriger Lösung mit Ammoniak zu *cis*-Diammin(dichloro)platin(II) (Cisplatin) bzw. zu *cis*-Diammin(diiodo)platin(II) **5** umgesetzt werden.

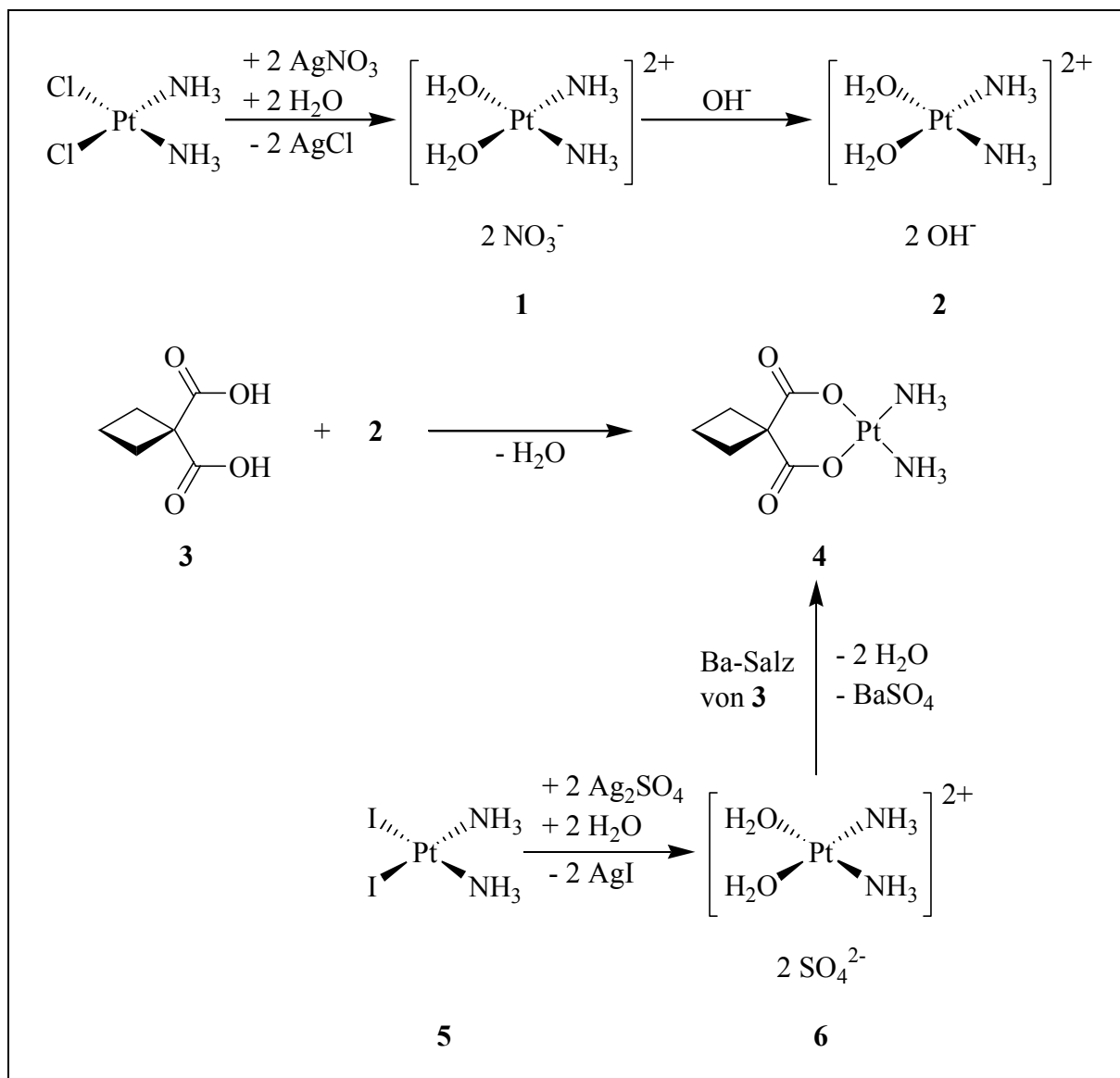


Abb. 16: Verschiedene Darstellungsmöglichkeiten von Carboplatin.

Um das Diamminplatin(II)-Fragment in Komplexe mit entsprechenden Abgangsgruppen einbauen zu können, ist es notwendig, Cisplatin in ein aktiviertes Hydrolyseprodukt zu überführen. Dieses erhält man im Falle des Chlorokomplexes durch Umsetzung mit  $AgNO_3$ . Das anfallende  $AgCl$  lässt sich relativ leicht von der Reaktionslösung abtrennen und der entstehende Nitratokomplex **1** wird mit einem stark basischen Ionenaustauscher in den Dihydroxo-

komplex **2** umgewandelt. Dieser aktivierte Komplex ergibt mit der 1,1-Cyclobutandicarbonsäure **3** in wässriger Lösung das gewünschte Carboplatin **4**. Beim Iodokomplex **5** werden zunächst die Iodidionen durch Umsetzung mit  $\text{Ag}_2\text{SO}_4$  als  $\text{AgI}$  ausgefällt. Anschließend wird der gebildete Sulfatokomplex **6** mit dem Barium-Salz der 1,1-Cyclobutandicarbonsäure, das in situ durch Zugabe von  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  zu einer wässrigen Lösung von 1,1-Cyclobutandicarbonsäure synthetisiert wird, umgesetzt. Das entstehende  $\text{BaSO}_4$  ist schwerlöslich und kann als weißer Niederschlag abfiltriert werden.<sup>[133]</sup>

### 3.1.3 Eigenschaften von Carboplatin

Carboplatin bildet feine, weiße Kristalle. Ihre Schmelztemperatur liegt bei etwa 200 °C, wobei eine Zersetzung durch Decarboxylierung eintritt. Die Substanz ist löslich in Wasser ( $18.6 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ ), 0.9 % NaCl-Lösung ( $17 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ ), 5 % Glucose-Lösung ( $17 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ ), Dimethylformamid ( $1.5 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ ) und Ethanol ( $0.3 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ ). In Aceton und Isopropanol ist die Löslichkeit kleiner als  $0.1 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ . Carboplatin ist unter Zersetzung löslich in Säuren und Basen.<sup>[134]</sup>

Wegen des 1,1-Cyclobutandicarboxylats als Abgangsgruppe ist Carboplatin gegenüber Hydrolyse stabiler als Cisplatin. Der sechsgliedrige Chelatring des Platinmalonato-Fragments bewirkt eine hohe Reaktionsträgheit gegenüber Nucleophilen. Analog zu Cisplatin ist die Geometrie um das Platinatom quadratisch-planar,<sup>[135, 136, 137]</sup> aber der Chelatring unterliegt in Lösung einer dynamischen Inversion.<sup>[138]</sup> Aufgrund dieses Schwingvorgangs nähert sich der Cyclobutanring dem Platin-Zentralatom und erschwert somit den Angriff von Nucleophilen.

In wässriger Lösung wird die Zersetzung von Carboplatin ausschließlich durch seine Hydrolyse bestimmt. Obwohl  $\text{H}_2\text{O}$  kein starkes Nucleophil darstellt, wird zuerst eine Öffnung des Chelatringes (1. Hydrolyseschritt) und schließlich eine Freisetzung der 1,1-Cyclobutandicarbonsäure (2. Hydrolyseschritt) beobachtet (Abb. 17). Die Reaktionsgeschwindigkeit dieser aufeinanderfolgenden Substitutionen wird entropisch durch den Chelateffekt des Cyclobutandicarboxylats als Abgangsgruppe kontrolliert. Die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante für die Hydrolyse von Carboplatin ist deutlich kleiner als die von Cisplatin (bei Raumtemperatur: Carboplatin  $k_s = 8.14 \cdot 10^{-8} \text{ s}^{-1}$ ; Cisplatin  $k_s = 6.32 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ) und hängt sowohl von der Temperatur als auch vom pH-Wert ab.<sup>[139, 140]</sup> In Gegenwart anderer Nucleophile, wie etwa Chlorid, Iodid oder Moleküle mit S- und O-Zentren, kann ein deutlich rascherer Abbau des Medikaments beobachtet werden.

In diesem Zusammenhang wurde die Stabilität von Carboplatin-Infusionslösungen von der Forschungsgruppe um R. GUST am Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin untersucht.<sup>[141]</sup>

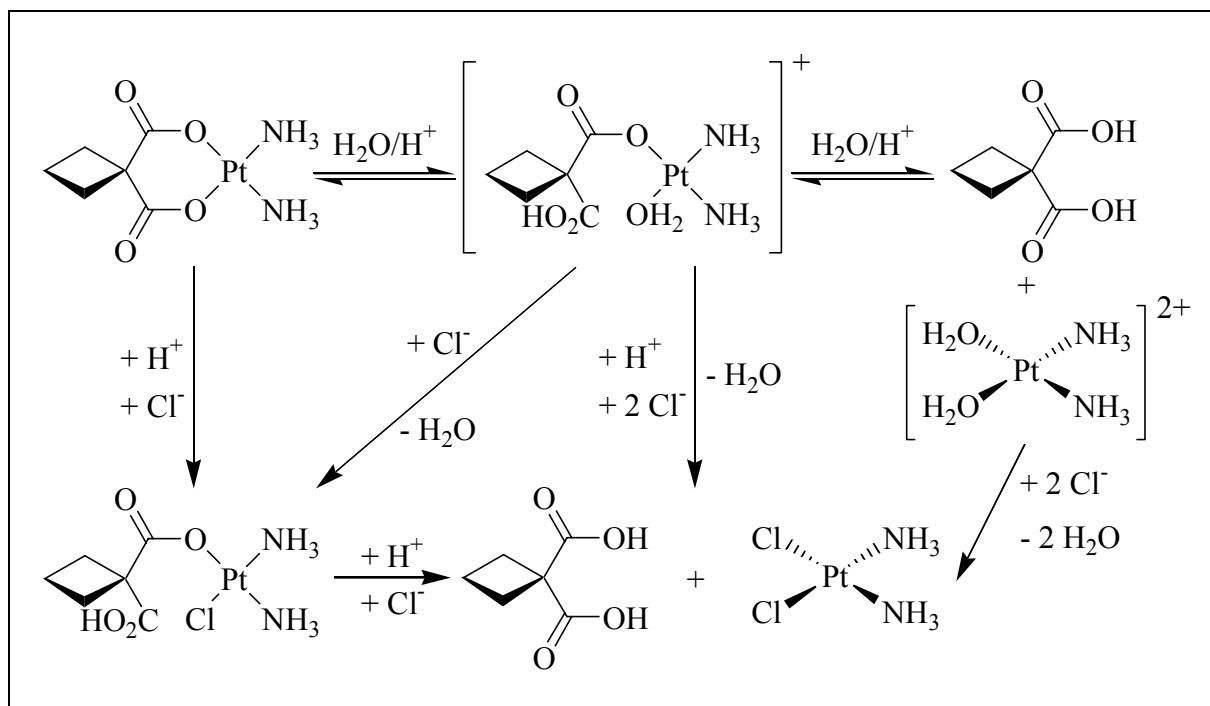


Abb. 17: Hydrolyseschema von Carboplatin in wässriger Lösung und Reaktion mit  $\text{Cl}^-$ .<sup>[141]</sup>

## 3.2 Synthese von 1,1-Cyclobutandicarboxylato-Liganden

### 3.2.1 Motivation

Im Rahmen dieser Dissertation wird versucht, Carboplatin zu funktionalisieren, indem ein Wasserstoffatom in 3-Position der 1,1-Cyclobutandicarbonsäure mit einem Chloratom und einer Hydroxygruppe substituiert wird. Mit diesen Liganden sollen dann neue Carboplatin-artige Komplexe synthetisiert werden, um einerseits das Wirkprofil und andererseits die Löslichkeit in Wasser zu verbessern.

Die Funktionalisierung dient auch dazu, das Carboplatin-Fragment in Porphyrinsysteme einzuführen, da der unsubstituierte Cyclobutanring keine Reaktionsmöglichkeit für eine Kopplung zulässt. Dabei sind Kopplungsmethoden wie etwa Veretherung durch nucleophile Substitution und nucleophile Addition an entsprechende Porphyrine in Betracht zu ziehen.



### 3.2.2 Synthese von 3-Chlor-1,1-cyclobutandicarbonsäure

#### 3.2.2.1 Umsetzung von 1,1-Cyclobutandicarbonsäure zum Säurechlorid

Ausgangsverbindung für die Synthese von 1,1-Cyclobutandicarbonsäuredichlorid **7** (Abb. 18) ist die käufliche 1,1-Cyclobutandicarbonsäure **3**. Dieser wird langsam ein Überschuss an frisch destilliertem Thionylchlorid zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird anschließend unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss erhitzt bis die Gasentwicklung beendet ist. Bei der Reaktion entstehen die gasförmigen Produkte  $\text{SO}_2$  und  $\text{HCl}$ . Dann destilliert man den Überschuss an Thionylchlorid auf dem Wasserbad ab. Die Reinigung des gelblichen, flüssigen Rohprodukts erfolgt durch fraktionierte Destillation im Wasserstrahlvakuum.<sup>[142]</sup>

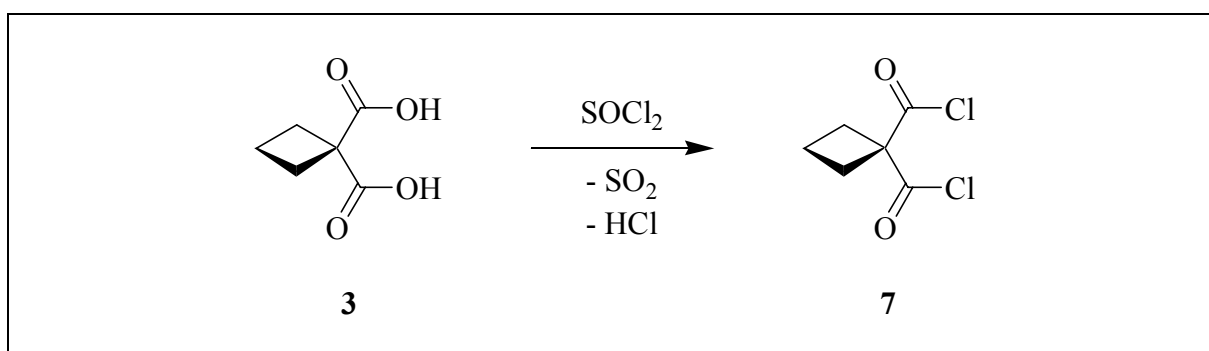


Abb. 18: Umsetzung von 1,1-Cyclobutandicarbonsäure **3** zum Säurechlorid **7**.

#### 3.2.2.2 Radikalische Chlorierung des Säurechlorids

Die radikalische Chlorierung wird mit Hilfe von Azobis(isobutyronitril) (AIBN) oder Dibenzoylperoxid (DBP) als Initiatoren gestartet. Diese Radikalstarter sind in Abbildung 19 dargestellt, wobei die labilen Bindungen, die bei der Startreaktion homolytisch gespalten werden, gestrichelt gekennzeichnet sind.

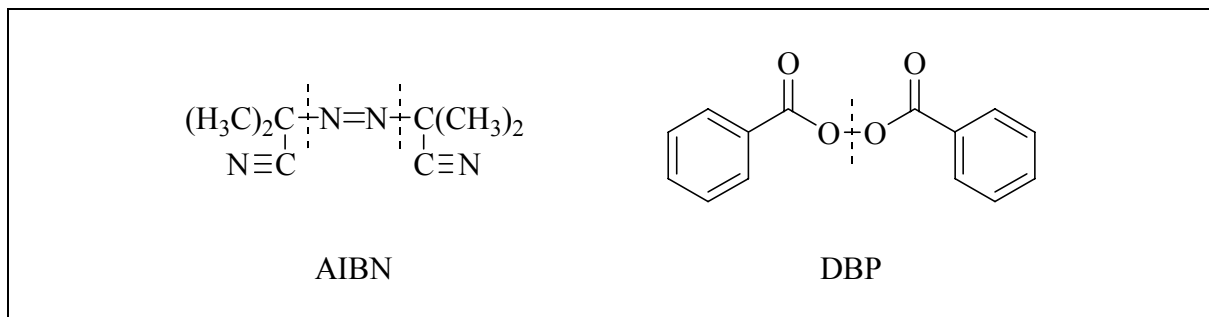


Abb. 19: Initiatoren für Radikalkettenreaktionen, AIBN und DBP.

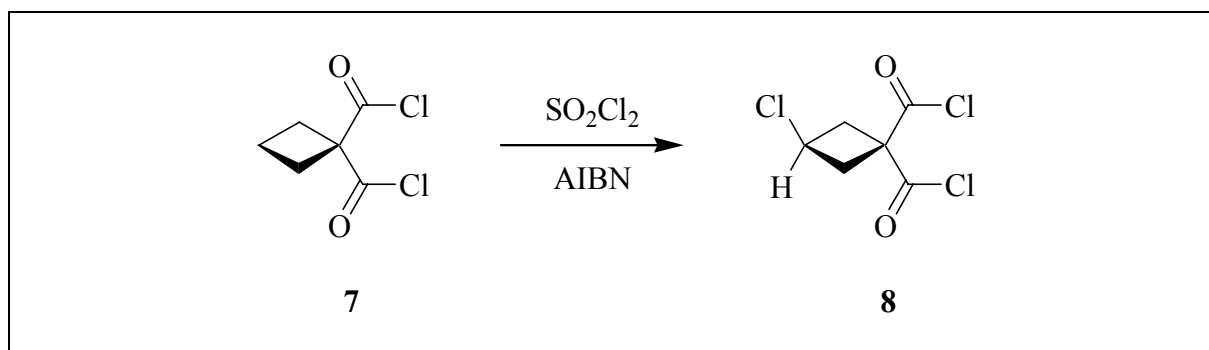


Abb. 20: Radikalische Chlorierung von **7** mit  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  und AIBN.

Bei der Chlorierung von **7** wurden als Radikalstarter sowohl AIBN als auch DBP eingesetzt. Bei Verwendung von AIBN können allerdings deutlich höhere Ausbeuten erzielt werden, da das käufliche DBP etwa 20 % Wasser enthält. Für die Umsetzung wird Verbindung **7** mit katalytischen Mengen AIBN und äquimolarer Menge frisch destilliertem Sulfurylchlorid leicht erwärmt, wobei eine exotherme Reaktion zu beobachten ist. Das orangefarbene Rohprodukt enthält als Verunreinigung noch Edukt und wird durch mehrmalige fraktionierte Destillation gereinigt. Da die Siedepunktsdifferenz von Edukt und Produkt relativ gering ist, sollte die Destillation sehr langsam und mit niedriger Tropfgeschwindigkeit durchgeführt werden. 3-Chlor-1,1-cyclobutandicarbonsäuredichlorid **8** wird als farblose, stechend riechende Substanz isoliert (Abb. 20).

Die Spaltung von AIBN bzw. DBP erfolgt durch Zufuhr thermischer Energie und führt zu den im Folgenden mit  $\text{R}\cdot$  bezeichneten Radikalen. Diese bilden mit Sulfurylchlorid das  $\text{SO}_2\text{Cl}\cdot$ -Radikal, welches in gasförmiges  $\text{SO}_2$  und ein Chlorradikal zerfällt. Das in situ gebildete Chlorradikal reagiert mit einer C-H-Bindung unter Substitution des Wasserstoffatoms zur C-Cl-Verbindung (Abb. 21).

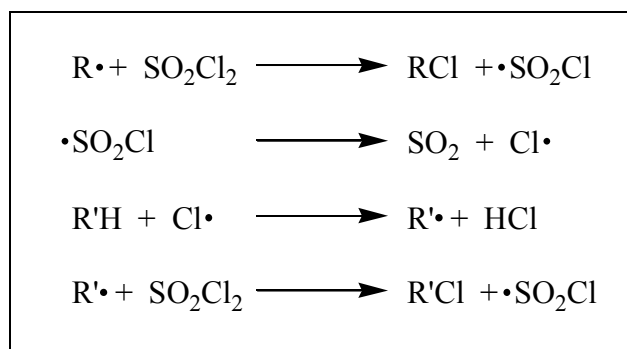


Abb. 21: Mechanismus der radikalischen Substitution mit  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ .

Es ist bekannt, dass die radikalische Chlorierung von 1,1-Cyclobutandicarbonsäure mit Sulfurylchlorid eine hohe Selektivität aufweist, sodass die Chlorierung praktisch ausschließlich in 3-Position erfolgt.<sup>[143]</sup>

### 3.2.2.3 Hydrolyse des Säurechlorids zur Carbonsäure

Um 3-Chlor-1,1-cyclobutandicarbonsäure zu erhalten, muss das entsprechende Säurechlorid **8** hydrolysiert werden (Abb. 22). Dazu wird 3-Chlor-1,1-cyclobutandicarbonsäuredichlorid **8** mit einem leichten Überschuss Wasser versetzt und auf dem Wasserbad milde erwärmt. Nach kurzer Induktionsperiode setzt eine exotherme Reaktion ein. Durch Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether kann 3-Chlor-1,1-cyclobutandicarbonsäure **9** als farbloser Feststoff in guten Ausbeuten isoliert werden.<sup>[144]</sup>

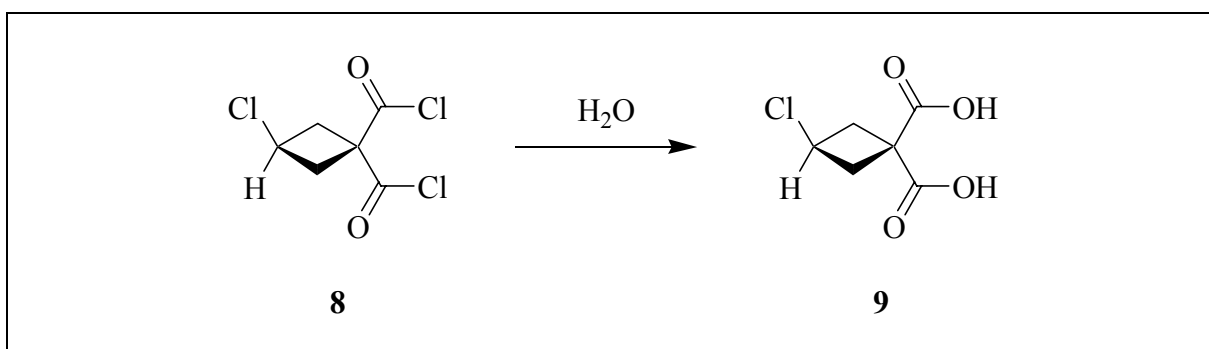


Abb. 22: Hydrolyse des Säurechlorids **8** zur Dicarbonsäure **9**.

### 3.2.2.4 Direkte Chlorierung von 1,1-Cyclobutandicarbonsäure

Eine alternative Darstellungsmöglichkeit von 3-Chlor-1,1-cyclobutandicarbonsäure ist die direkte radikalische Chlorierung von 1,1-Cyclobutandicarbonsäure (Abb. 23). Dabei wird 1,1-Cyclobutandicarbonsäure zunächst mit Benzol aufgenommen und am Rückfluss erhitzt. Für die anschließende Radikalreaktion ist ein wasserfreies Medium essentiell, um unerwünschte Nebenreaktionen zu vermeiden. Die Chlorierung erfolgt dann unter portionsweiser, gleichzeitiger Zugabe von Sulfurylchlorid und Dibenzoylperoxid. Nach kurzer Induktionszeit entwickeln sich gasförmiges  $\text{SO}_2$  und  $\text{HCl}$ . Das Produkt kann nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Umkristallisation gewonnen werden.<sup>[145]</sup>

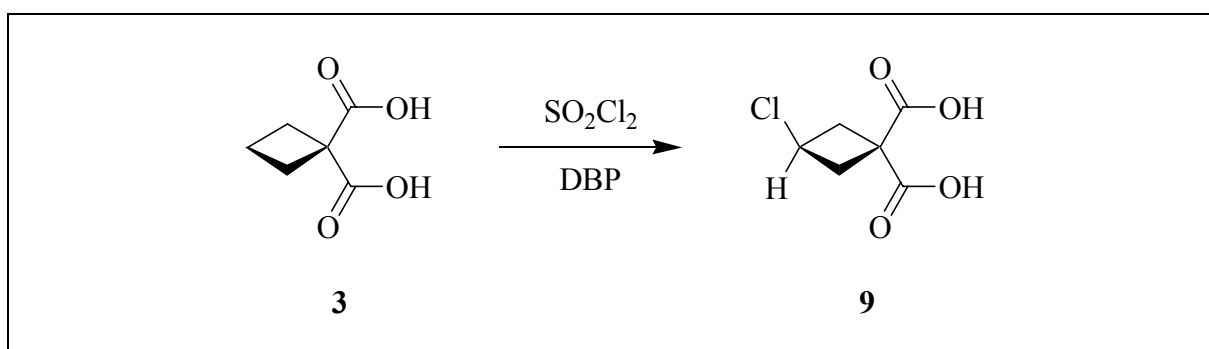


Abb. 23: Radikalische Chlorierung von 1,1-Cyclobutandicarbonsäure in 3-Position mit  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  und DBP.

Bei der direkten Umsetzung von 1,1-Cyclobutandicarbonsäure zu 3-Chlor-1,1-cyclobutandicarbonsäure mit Sulfurylchlorid und einem Radikalstarter ergibt sich jedoch das Problem, dass das gebildete Rohprodukt noch etwa 25 % 1,1-Cyclobutandicarbonsäure enthält, die sich aufgrund der strukturellen und physikalisch-chemischen Ähnlichkeit nicht ohne weiteres vom gewünschten Produkt abtrennen lässt. Auch bei Verwendung eines deutlichen Überschusses an Sulfurylchlorid kann kein zufriedenstellendes Ergebnis erzielt werden.

Wenn man den umständlicheren Weg über die Synthese des Säurechlorids **7** wählt, erhält man im entscheidenden Reaktionsschritt der radikalischen Chlorierung ein Gemisch aus nicht umgesetztem Säurechlorid **7** und 3-Chlor-1,1-cyclobutandicarbonsäuredichlorid. Der Vorteil dieser Synthesestrategie liegt darin, dass sowohl Verbindung **7** als auch **8** bei Raumtemperatur als Flüssigkeiten vorliegen und sich destillativ gut reinigen lassen. Auf diese Weise ist also die Synthese von reiner 3-Chlor-1,1-cyclobutandicarbonsäure **9** möglich.

### 3.2.3 Synthese von 3-Hydroxy-1,1-cyclobutandicarbonsäure

#### 3.2.3.1 1,3-Dibrom-2-benzyloxypropan

Die Synthese von 1,3-Dibrom-2-benzyloxypropan **11** erfolgt durch Umsetzung von Epibromhydrin ((±)-1-Brom-2,3-epoxypropan) **10** mit Benzylbromid und katalytischen Mengen  $\text{HgCl}_2$  (Abb. 24). Die Reaktionsmischung wird acht Stunden auf 155-160 °C Innentemperatur erhitzt, wobei eine Dunkelbraunfärbung auftritt. Das Produkt wird durch Destillation im Ölpumpenvakuum gereinigt. Um die Ausbeute zu erhöhen, wird der Vorlauf, der die Edukte enthält, wiederum mit  $\text{HgCl}_2$  erwärmt und entsprechend aufgearbeitet.<sup>[146]</sup>

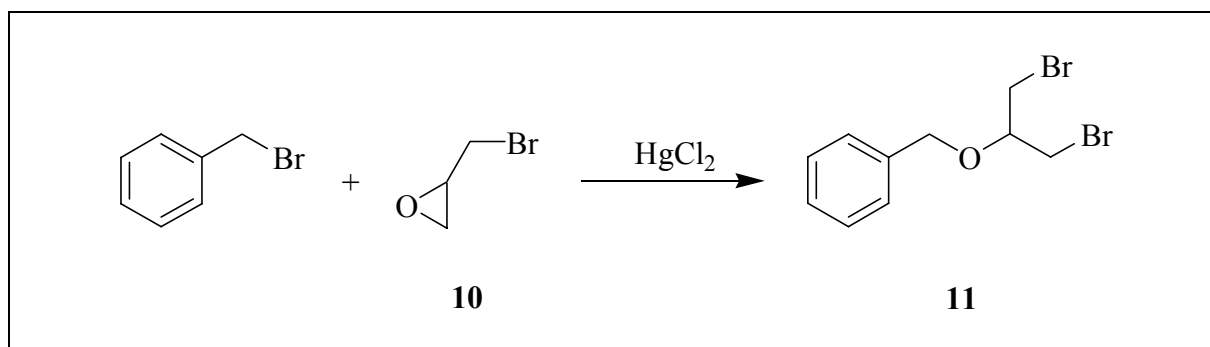


Abb. 24: Darstellung von 1,3-Dibrom-2-benzyloxypropan **11**.

### 3.2.3.2 Ringschlussreaktion zum Cyclobutan-Derivat

Relativ stark CH-acide Verbindungen wie Malonsäureester lassen sich unter Verwendung von Metallalkoholaten als Base alkylieren. Zwei elektronenziehende Substituenten begünstigen die Deprotonierung an dem dazwischen liegenden Kohlenstoffatom und erleichtern somit die Enolatbildung. Bei Wahl eines geeigneten Reaktionspartners kann der Malonsäureester dialkyliert werden. Dihalogenide als Alkylierungsmittel ermöglichen einen Ringschluss.<sup>[147]</sup>

Für die Darstellung von 3-Benzoyloxy-1,1-cyclobutandicarbonsäurediethylester **12** wird Malonsäurediethylester mit 1,3-Dibrom-2-benzyloxypropan **11** alkyliert. Bei der Durchführung ergaben sich zwei Synthesevarianten.

Die erste Variante wendet die Umsetzung von 1,3-Dibrom-2-benzyloxypropan **11** mit Malonsäurediethylester in Gegenwart von Natriumethanolat in Benzol als Lösungsmittel an (Abb. 25).<sup>[146, 148]</sup> Um die erforderliche Temperatur von 170 °C mit Benzol als Lösungsmittel erreichen zu können, bedarf es eines Autoklaven als Reaktionsgefäß. Zunächst wird die Hälfte der benötigten Menge Natriumethanolat-Lösung dem Reaktionsgemisch zugesetzt. Nach kurzem Erhitzen lässt man die Reaktionslösung erkalten, gibt den Rest der hergestellten Natriumethanolat-Lösung und etwas Benzol zu und erhitzt weitere sechs Stunden auf 170 °C. Dabei baut sich ein Druck von etwa 10 atm auf. Die erhaltene neutrale Lösung wird durch Abnutschen von dem ausgeschiedenen NaBr getrennt und auf dem Wasserbad eingedampft. Das NaBr wird in Wasser gelöst, die Lösung mit Ether extrahiert und der etherische Auszug eingeeengt. Das darin enthaltene Rohprodukt wird dann mit der Hauptfraktion vereinigt und durch mehrmalige fraktionierte Destillation gereinigt.

Die alternative Variante<sup>[149]</sup> bedient sich der basischen Wirkung von Natriumhydrid. Dabei wird zu 1,3-Dibrom-2-benzyloxypropan **11** unter Stickstoffschutz eine Suspension von Natriumhydrid in Dioxan langsam zugetropft (Abb. 25). Dann erfolgt die vorsichtige Zugabe von Malonsäurediethylester, wobei eine exotherme Reaktion unter Wasserstoffentwicklung einsetzt. Nach 24stündigem Erhitzen unter Rückfluss lässt man dem Reaktionsgemisch nochmals eine Suspension von Natriumhydrid in Dioxan zutropfen und erhitzt weitere 120 Stunden. Von der abgekühlten Reaktionslösung wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck weitgehend vertrieben und der Rückstand vorsichtig mit Wasser behandelt. Eine anschließende Etherextraktion und mehrmalige fraktionierte Destillation liefern 3-Benzoyloxy-1,1-cyclobutandicarbonsäurediethylester **12** als gelbliche, ölige Flüssigkeit.

Im Verlauf der Synthese stellte sich heraus, dass die 2. Variante eine deutliche Vereinfachung gegenüber dem Druckverfahren darstellt, obwohl dadurch längere Reaktionszeiten hinge-

nommen werden müssen. Wichtig ist für beide Synthesestrategien, dass die Reaktionen unter völligem Wasserausschluss durchgeführt werden, um die Reaktivität von Natriumethanolat bzw. Natriumhydrid aufrecht zu erhalten.

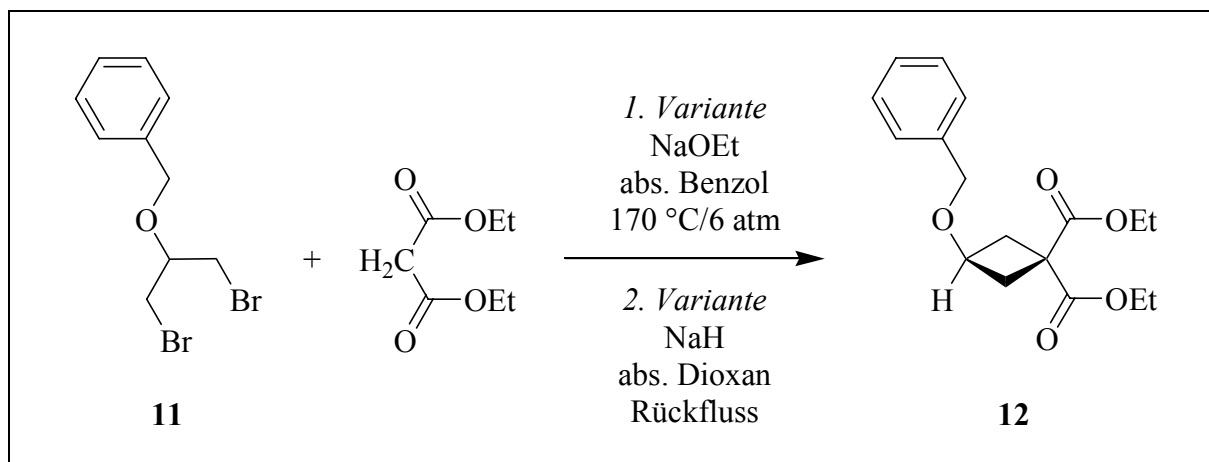


Abb. 25: Zwei Varianten der Ringschlussreaktion zum Cyclobutan-Derivat **12**.

### 3.2.3.3 Hydrogenolyse von 3-Benzyloxy-1,1-cyclobutandicarbonsäurediethylester

Bei der Hydrogenolyse wird Wasserstoff unter gleichzeitiger Trennung einer Bindung addiert. Besonders nützlich ist die Hydrogenolyse, um funktionelle Gruppen in Benzylposition zu entfernen.<sup>[150]</sup>

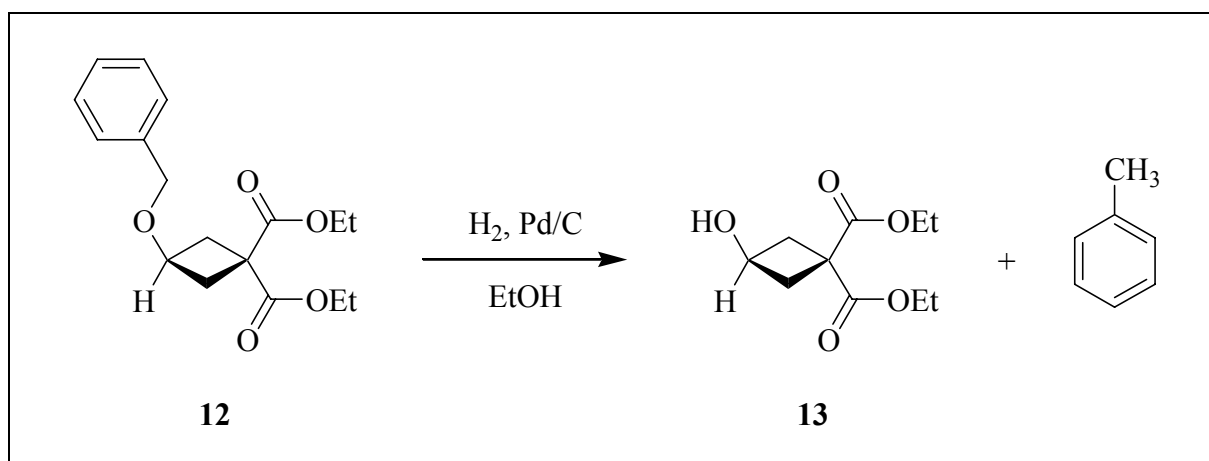


Abb. 26: Hydrogenolytische Abspaltung des Benzylfragments.

Die hydrogenolytische Spaltung von 3-Benzyloxy-1,1-cyclobutandicarbonsäurediethylester **12** erfolgt in einer ethanolischen Lösung unter Zusatz von Palladium auf Aktivkohle als Katalysator. Über eine Gaseinleitungsapparatur wird fünf Tage Wasserstoff in das heterogene Reaktionsgemisch geleitet. Die Reinigung erfolgt nach Abfiltrieren des Katalysators durch frak-

tionierende Destillation im Ölpumpenvakuum. Als Nebenprodukt entsteht Toluol, das aufgrund der deutlich niedrigeren Siedetemperatur von 110 °C relativ leicht abgetrennt werden kann. Auf diese Weise wird 3-Hydroxy-1,1-cyclobutandicarbonsäurediethylester **13** als farblose, fruchtig riechende Flüssigkeit erhalten (Abb. 26).<sup>[146]</sup>

### 3.2.3.4 Verseifung des Diethylesters

Bei der Verseifung von 3-Hydroxy-1,1-cyclobutandicarbonsäurediethylesters **13** zu 3-Hydroxy-1,1-cyclobutandicarbonsäure **14** erwies sich die bewährte Methode zur Hydrolyse von substituierten Malonsäurediethylestern<sup>[151]</sup> als erfolgreich. Dabei wird **13** in einer konzentrierten Lösung von KOH in Ethanol unter Zusatz von Wasser vier Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach weitgehendem Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand (Kalium-Salz der Dicarbonsäure) mit etwas Wasser aufgenommen und unter Eisbadkühlung durch Zutropfen konzentrierter Salzsäure auf einen pH-Wert von 1 gebracht (Abb. 27). Die wässrige Phase wird anschließend im Perforator 20 Stunden mit Diethylether extrahiert.

Die Decarboxylierung als denkbare Nebenreaktion wird in der Regel durch Säuren und schwache Basen (Anilin, Pyridin) katalytisch beschleunigt. Sie erfolgt im stark alkalischen Medium bedeutend schwieriger, weil dann praktisch die gesamte Säure als Dianion vorliegt. Achtet man bei der Freisetzung der Dicarbonsäure **14** durch Zutropfen von konzentrierter Salzsäure auf intensive Kühlung, so ist die Gefahr einer Decarboxylierung gebannt.

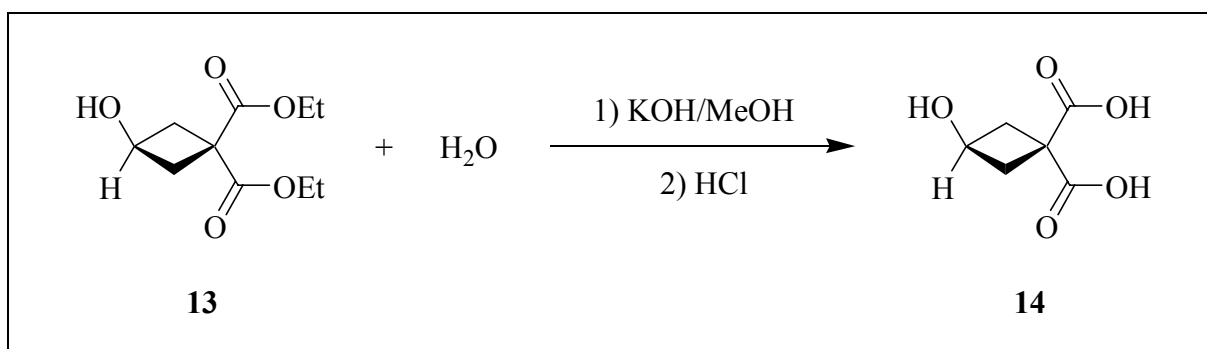


Abb. 27: Verseifung des Diethylesters **13** zur Dicarbonsäure **14**.

### 3.3 Synthese porphyrinoider Liganden

#### 3.3.1 Das Strukturelement Porphyrin

##### 3.3.1.1 Porphyrinnomenklatur

Porphyrine werden formell vom Grundgerüst Porphin durch Substitution einiger oder aller peripherer Positionen mit verschiedenen Seitenketten abgeleitet.

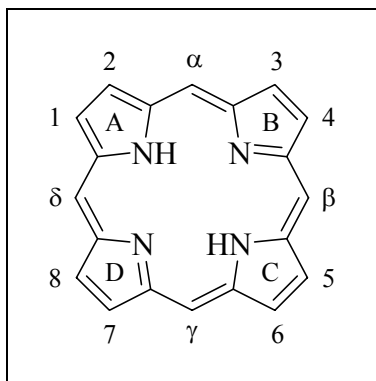


Abb. 28: FISCHER-Nomenklatur.

In der klassischen Nomenklatur, die von Hans FISCHER (1881-1945) eingeführt wurde,<sup>[152]</sup> werden die peripheren Stellen von 1 bis 8 nummeriert. Die vier Methinpositionen bezeichnet man mit  $\alpha$  bis  $\delta$ , die vier Pyrrolringe werden mit A bis D gekennzeichnet (Abb. 28).

Die aktualisierte, von der „Joint Commission on Biochemical Nomenclature“ im Jahr 1986 empfohlene Nomenklatur (Abb.

29) nummeriert alle Ringpositionen einschließlich der Stickstoffatome von 1 bis 24.<sup>[153]</sup> Auch die Einbeziehung von Seitenketten wird in dieser Nomenklatur berücksichtigt.

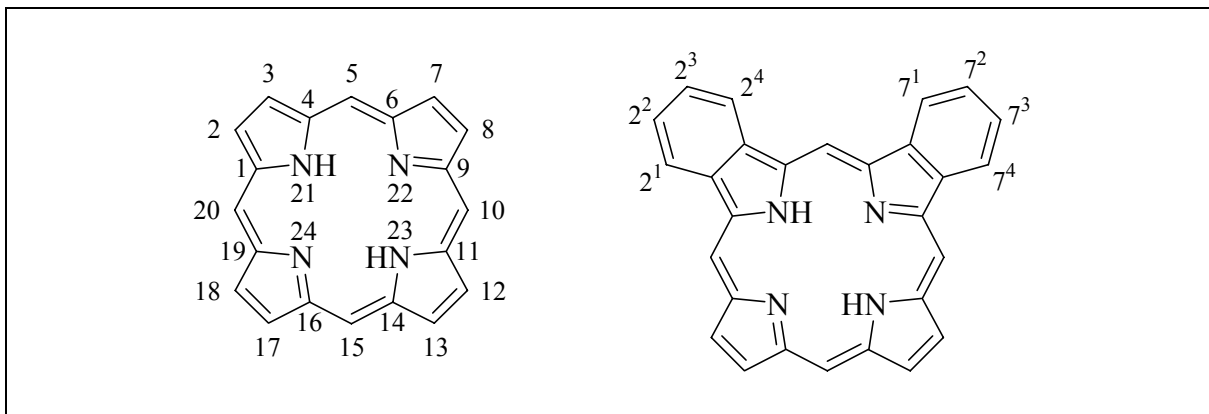


Abb. 29: Aktuelle Nomenklatur von Porphyrin-Grundgerüst und -Seitenketten nach den Weisungen der International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) und der International Union of Biochemistry (IUB).

In der vorliegenden Arbeit findet ausschließlich die neuere Nomenklatur Verwendung.



Zahlreiche biologisch relevante Porphyrine besitzen Trivialnamen, deren Anwendung auch weiterhin ausdrücklich vorgeschlagen wird.<sup>[153]</sup> Exemplarisch seien vier dieser lange bekannten und in Abbildung 30 gezeigten Moleküle erwähnt.

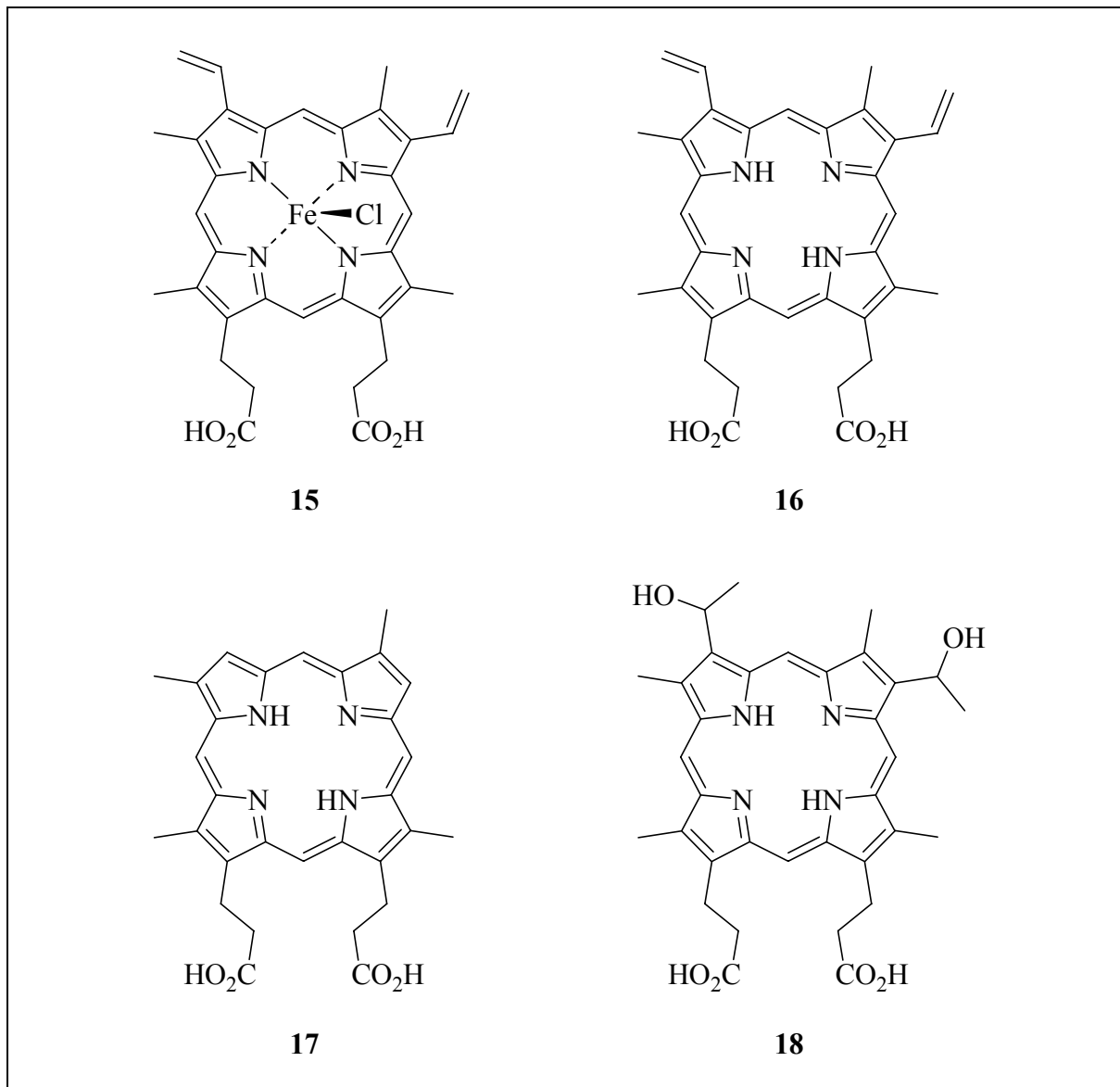


Abb. 30: Hämin **15**, Protoporphyrin **16**, Deuteroporphyrin **17** und Hämatoporphyrin **18**.

### 3.3.1.2 Porphyrine als 18 $\pi$ -Elektronen-Aromaten

Der Begriff Aromatizität wurde geprägt, als das Verständnis für die Ursache der besonderen Eigenschaften von Benzol und anderen aromatischen Verbindungen vertieft wurde. Ursprünglich wurde Aromatizität mit einer besonderen chemische Reaktivität in Verbindung gebracht. Als aromatische Kohlenwasserstoffe galten jene ungesättigten Systeme, die bevorzugt Substitutionsreaktionen anstelle von Additionen eingehen. Später begann die Idee von einer speziellen Stabilität eine größere Rolle zu spielen.

Gegenwärtig wird der aromatische Charakter eines Moleküls anhand von energetischen, geometrischen und magnetischen Kriterien beurteilt. Die Beschreibung der Aromatizität erfolgt gewöhnlich in der MO-Terminologie. Ein einfacher Ausdruck für die Beziehung zwischen einer MO-Beschreibung der Struktur und der Aromatizität ist als *Hückel-Regel* bekannt. Sie leitet sich aus der Hückel-Molekülorbitaltheorie (HMO-Theorie) ab und besagt, dass aromatische Verbindungen planar gebaut sein müssen und sich  $(4n+2)\pi$ -Elektronen in zyklischer Konjugation befinden müssen.

Porphyrine bilden in diesem Sinne einen planaren Makrozyklus, der ein delokalisiertes System von  $22\pi$ -Elektronen enthält, die sich in zyklischer Konjugation befinden, wovon  $18\pi$ -Elektronen den Perimeter eines 1,10-Diaza[18]annulens bilden.<sup>[154]</sup> Die Aromatizität von Porphyrinen spiegelt sich auch in der Reaktivität wider. So sind Porphyrine und deren Metall-Komplexe sowohl an den Methin- als auch an den Pyrrol-C-Atomen elektrophilen Substitutionsreaktionen, wie etwa Deuterierung, Nitrierung oder VILSMEYER-Formylierung, zugänglich.<sup>[155]</sup>

Da bei den partiell hydrierten Porphyrinsystemen Chlorin (17,18-Dihydroporphyrin) und Bacteriochlorin (7,8,17,18-Tetrahydroporphyrin) das Strukturelement mit  $18\pi$ -Elektronen in zyklischer Konjugation erhalten bleibt, zeigen auch diese Verbindungen aromatische Eigenschaften.<sup>[156]</sup>

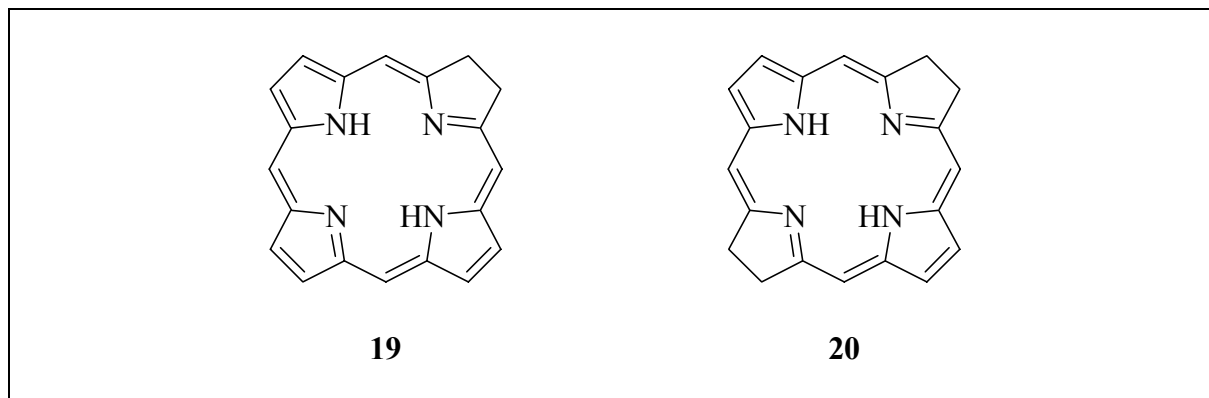


Abb. 31: Partiell hydrierte Porphyrinsysteme Chlorin **19** und Bacteriochlorin **20**.

### 3.3.2 Derivatisierung von Hämatoporphyrin

#### 3.3.2.1 Motivation

Photofrin erfüllt das Anforderungsprofil eines idealen Photosensibilisators nicht. So liegt hierbei keine Verbindung mit genau definierter Zusammensetzung, sondern vielmehr ein Gemisch mehrerer oligomerer Porphyrin-Komponenten vor.<sup>[157]</sup> Ferner erreicht man durch Bestrahlen mit der Wellenlänge des längstwelligen Absorptionsmaximums von 623 nm nur eine recht geringe Eindringtiefe von etwa 2-3 mm in das Tumorgewebe.<sup>[158]</sup> Ein weiterer Nachteil ist die lange Retentionszeit im Gewebe. Daraus resultiert, dass der behandelte Patient vier bis sechs Wochen erhöht photosensitiv bleibt, was sich in der Regel durch Hautrötungen äußert, sobald er Licht ausgesetzt ist.<sup>[159]</sup>

Daraus ergibt sich als logische Konsequenz die Suche nach neuen Photosensibilisatoren. Dabei ist es naheliegend, die Grundstruktur von Photofrin – Hämatoporphyrin unverändert zu lassen und nur eine Variation der Seitenketten durchzuführen, um so den lipophilen bzw. hydrophilen Charakter des Gesamtmoleküls gezielt steuern zu können. Unter Berücksichtigung der oben angeführten Mängel von Photofrin kompensiert eine behutsame Veränderung des Substitutionsmusters in 3- und 8-Position zum einen die lange Retentionszeit im Körper, da diese mit dem lipophilen Charakter des Pharmakons verknüpft ist.<sup>[160]</sup> Zum anderen wird durch den Übergang von einer Oligomerenfraktion mit ungenauer Zusammensetzung zu einer monomolekularen Verbindung eine exakte Charakterisierung des Wirkstoffes ermöglicht.

Mit dieser Synthesestrategie lassen sich jedoch die Absorptionsmaxima und damit die Eindringtiefe nur geringfügig verändern, da hier die Größe des konjugierten Systems das entscheidende Kriterium darstellt.

#### 3.3.2.2 Protoporphyrindimethylester 21

Ausgangsverbindung bei der Synthese von **21** ist der Naturstoff Hämin **15**, der in einer MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Mischung aufgenommen wird (Abb. 32). Durch Einleiten von gasförmigem HCl wird das insertierte Fe<sup>III</sup>-Ion abgespalten. Gleichzeitig verestert man die beiden Carbonsäuregruppen mit Methanol.<sup>[161]</sup> Das bei der Reaktion anwesende wasserfreie Eisen(II)-Sulfat nimmt dabei das freiwerdende Wasser auf.

Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie des Esters über Aluminiumoxid. Man erhält ein lichtempfindliches, aufgrund der beiden Vinylgruppen reaktives Produkt, das sich durch Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Methanol weiter reinigen lässt.

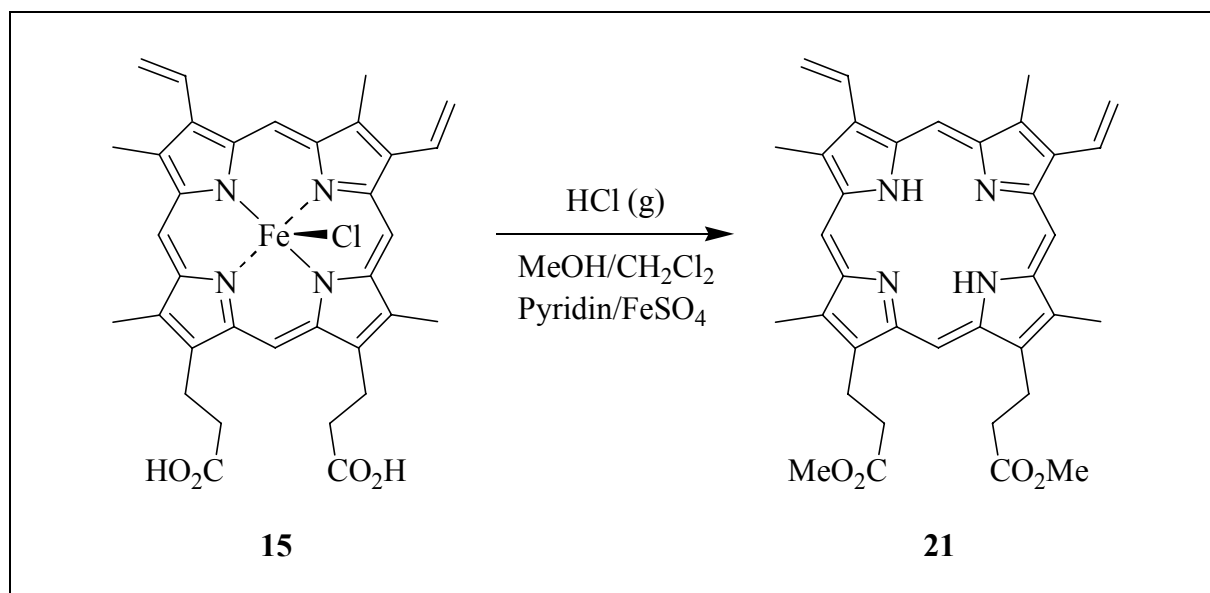


Abb. 32: Synthese von Protoporphyrindimethylester **21**.

### 3.3.2.3 Derivatisierung

Bei der Veretherung der Hydroxylgruppen von Hämatoporphyrin geht man gewöhnlich von Protoporphyrindimethylester **21** aus (Abb. 33). Dieser wird mit 33 %igem HBr in Eisessig umgesetzt, wobei sich in einer MARKOWNIKOFF-Addition an die beiden Doppelbindungen ein Dibromid bildet, das sehr lichtempfindlich und instabil, damit aber auch sehr reaktiv ist und deshalb in situ umgesetzt wird.<sup>[162]</sup> Zur Veretherung werden als Alkohole Methanol und *n*-Hexanol eingesetzt, die bereits in der Dissertation von M. ARNDT<sup>[163]</sup> Verwendung fanden.

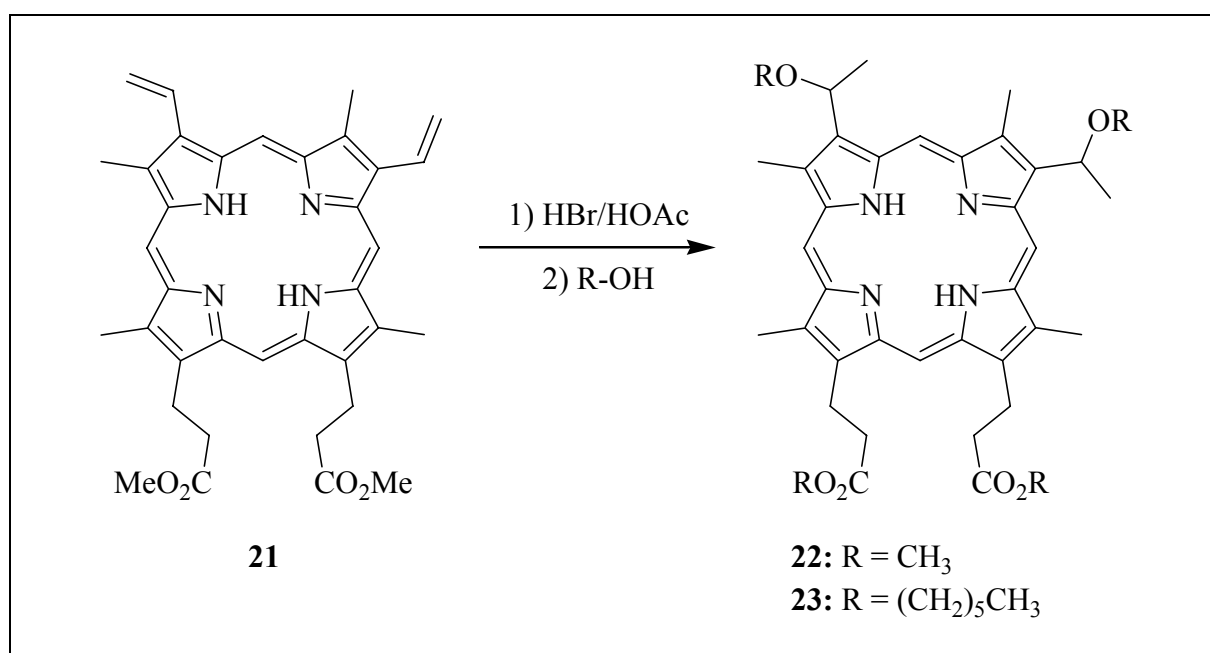


Abb. 33: Synthese der Hämatoporphyrin-Analoga.

Die Alkohole, die in großem Überschuss eingesetzt werden, fungieren zugleich als Lösungsmittel und Reaktionspartner. Neben der Veretherung findet durch die bei der Reaktion freiwerdende Bromwasserstoffsäure eine sauer katalysierte Umesterung statt, die sich mit Hilfe von NMR- und Massenspektrometrie eindeutig nachweisen ließ.

Ein entscheidender Nachteil von Porphyrinplatin(II)-Komplexen ist die schlechte Löslichkeit in biologisch relevanten Solvenzien, während Photofrin in lyophilisierter Form erhältlich ist und in isotonischer Kochsalzlösung zur intravenösen Injektion verwendet werden kann. Dieses Löslichkeitsproblem lässt sich unter anderem auf Stapelungseffekte zurückführen, die auch in der Photodynamischen Therapie Schwierigkeiten bereiten. So bildet die Oligomerenfraktion von Hämatoporphyrin-Derivat in wässrigen Lösungen Aggregate mit einem Molekulargewicht von mindestens 100 000, die nicht mehr als Photosensibilisatoren wirken. Durch Zugabe von Tetrahydrofuran oder Dimethylsulfoxid lösen sich diese Aggregate wieder auf.<sup>[164]</sup> Bei spektroskopischen Untersuchungen werden beispielsweise bei Phthalocyaninen oft voluminöse periphere Substituenten eingeführt.<sup>[165]</sup> Deshalb wurde versucht, durch Anbindung des langkettigen Alkohols *n*-Hexanol eine derartige Stapelung zu verhindern.

Keine Mühe bereitete dagegen die Reinigung des nach der Umsetzung des HBr-Addukts mit Methanol erhaltenen Rohprodukts. Der überschüssige Alkohol ließ sich durch Ausschütteln mit Wasser vollständig entfernen. Als weiterer Reinigungsschritt schloss sich eine Chromatographie über Aluminiumoxid mit Methylenchlorid als Laufmittel an.

Obwohl *n*-Hexanol eine Löslichkeit von immerhin  $5.8 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$  in  $\text{H}_2\text{O}$  bei  $20^\circ\text{C}$  aufweist, gelingt in diesem Fall die Abtrennung des Alkohols vom Hämatoporphyrin-Derivat durch Ausschütteln mit  $\text{H}_2\text{O}$  nicht, da vermutlich durch die lipophilen Reste die Affinität zur organischen Phase zu hoch ist. Aus diesem Grund wird der Alkohol durch schonende Destillation im Hochvakuum abgetrennt. Allerdings erhält man selbst nach Chromatographie und mehrtägigem Trocknen im Hochvakuum nur ölige Produkte, was dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zufolge auf immer noch vorhandene Reste des hochsiedenden Alkohols *n*-Hexanol zurückzuführen ist.

### 3.3.2.4 Reduktion der Propionsäureester-Seitenketten zum Dialkohol

Zu den reaktionsfreudigsten komplexen Hydriden zählt Lithiumaluminiumhydrid,  $\text{LiAlH}_4$ . Es reduziert die Carbonylgruppe der Ester **22** und **23** zur Alkoholfunktion, ohne gleichzeitig das konjugierte  $18\pi$ -Elektronensystem des Porphyrins anzugreifen.<sup>[166]</sup> So erhält man durch Reduktion von **22** und **23** mit  $\text{LiAlH}_4$  in absolutem THF bei Raumtemperatur und nachfolgender

Hydrolyse problemlos die Alkohole **24** und **25** (Abb. 34). Wird die Reduktion bei höheren Temperaturen durchgeführt, so erfolgt eine Insertierung von  $\text{Al}^{\text{III}}$  in den Porphyrinring.<sup>[167]</sup>

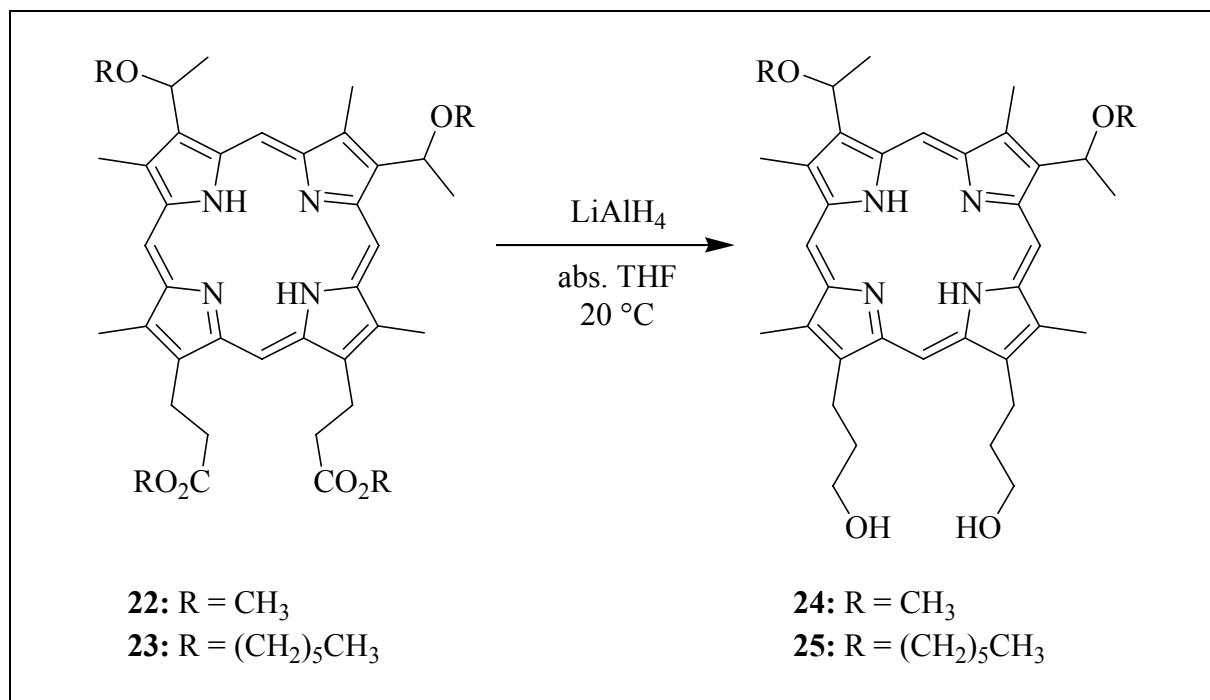


Abb. 34: Reduktion der Propionsäureester-Seitenketten mit  $\text{LiAlH}_4$ .

### 3.3.2.5 Synthese der zu verethernden Komponente

Ein mögliches Verfahren, den Cyclobutandicarboxylat-Rest mit einem Porphyrinsystem zu verbinden, ergibt sich durch die Veretherung zweier Hydroxy-Funktionen. Da die Hydroxylgruppe eine sehr schlechte Abgangsgruppe ist, muss sie durch Reaktion mit Toluolsulfonsäurechlorid aktiviert werden. Bei der Einführung der Tosylgruppe wird aus der Hydroxylgruppe eine relativ gute Abgangsgruppe, wodurch die anschließende Veretherung begünstigt wird.

Dazu wird 3-Hydroxy-1,1-cyclobutandicarbonsäurediethylester **13** in einer Mischung aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Pyridin unter Eisbadkühlung bei 0 °C gelöst. Nach portionsweiser Zugabe von 4-Toluolsulfonsäurechlorid, wobei sich die Lösung erwärmt, rührt man 20 Stunden bei Raumtemperatur. Nach beendeter Reaktion wird mit 10 %iger  $\text{H}_2\text{SO}_4$  pyridinfrei gewaschen und mit Wasser ausgeschüttelt. Das rotbraune Produktgemisch wird durch Chromatographie über Kieselgel mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  als Laufmittel getrennt. Dabei läuft auf der Chromatographiesäule zunächst eine kleine Zone mit überschüssigem 4-Toluolsulfonsäurechlorid, die abgetrennt werden kann, und dann in Form einer breiten, gelblichen Zone das Produkt [1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]-4-toluolsulfonat **26** (Abb. 35).

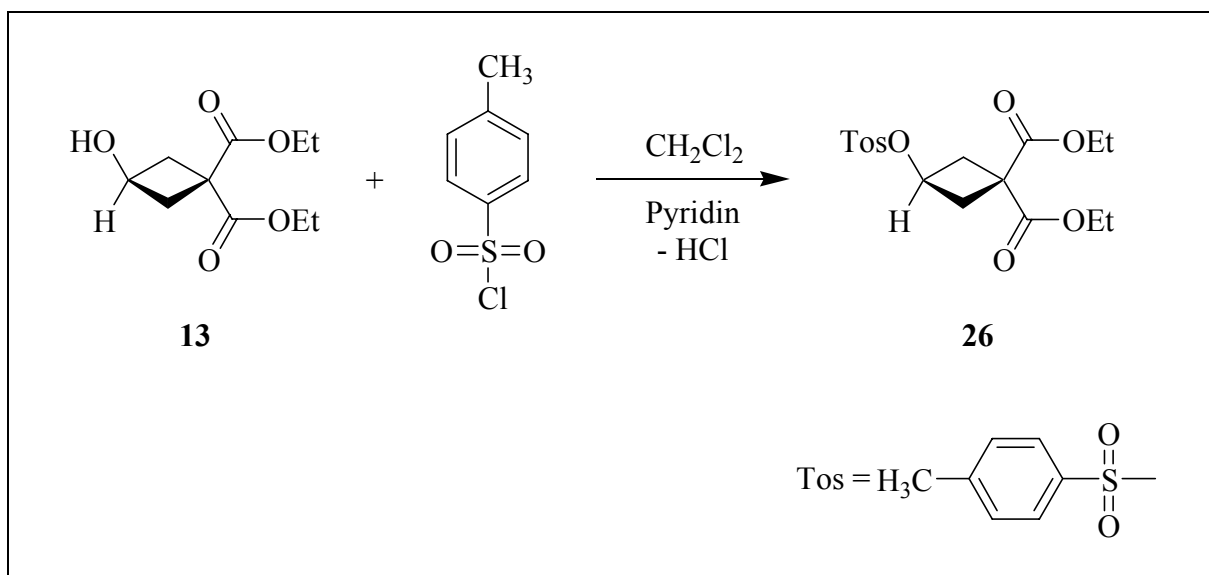


Abb. 35: Darstellung des Toluolsulfonsäureesters **26** für die Veretherung.

### 3.3.2.6 Verknüpfung der Hämatoporphyrin-Derivate mit Cyclobutandicarboxylat durch Veretherung

Wie bereits in Kapitel 2 formuliert, ist der Grundgedanke der vorliegenden Arbeit die Einführung des Porphyrinsystems in Carboplatin-artige Komplexe. Bei den Dialkoholen **24** und **25** gibt es zwei Kopplungsmöglichkeiten für eine Veretherung. Damit könnten zwei Carboplatin-Fragmente in das Porphyrin eingeführt werden. Die Carrier-Eigenschaft des Porphyrins wird dazu benutzt, eine Anreicherung der Platinverbindungen selektiv im Tumorgewebe zu erreichen. Der Vorteil eines Porphyrins mit zwei Carboplatin-artigen Komplexen würde idealerweise in einer verstärkten Anreicherung von Platin-Komplexen im Tumorgewebe resultieren, da sich der Carrier-Effekt eines Porphyrinmoleküls nicht nur auf eine Platineinheit, sondern auf zwei auswirkt.

Für die Veretherung werden die Dialkohole **24** und **25** in DMF zusammen mit der doppelten Stoffmenge Toluolsulfonsäureester **26** und einem etwa sechsfachen Überschuss Base unter Schutzgasatmosphäre auf 100 °C erhitzt. Der Reaktionsverlauf wird mit Hilfe der DC-Kontrolle mit dem Laufmittelgemisch CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (50:1) verfolgt. Nach etwa 60 Stunden ist alles **26** verbraucht und somit die Reaktion beendet. Das nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel mit dem Laufmittelgemisch CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (100:1) gereinigt.

Die geringen Ausbeuten der erhaltenen Zonen ließen jedoch als Analysemethode nur massenspektroskopische Untersuchungen zu, wobei eine eindeutige Zuordnung der entsprechenden

Signale nicht möglich war. Eine Variation der verwendeten Base von  $K_2CO_3$  auf NaH sowie der Basenmenge und der Reaktionszeit lieferte ebenfalls keine verwertbaren Ergebnisse.

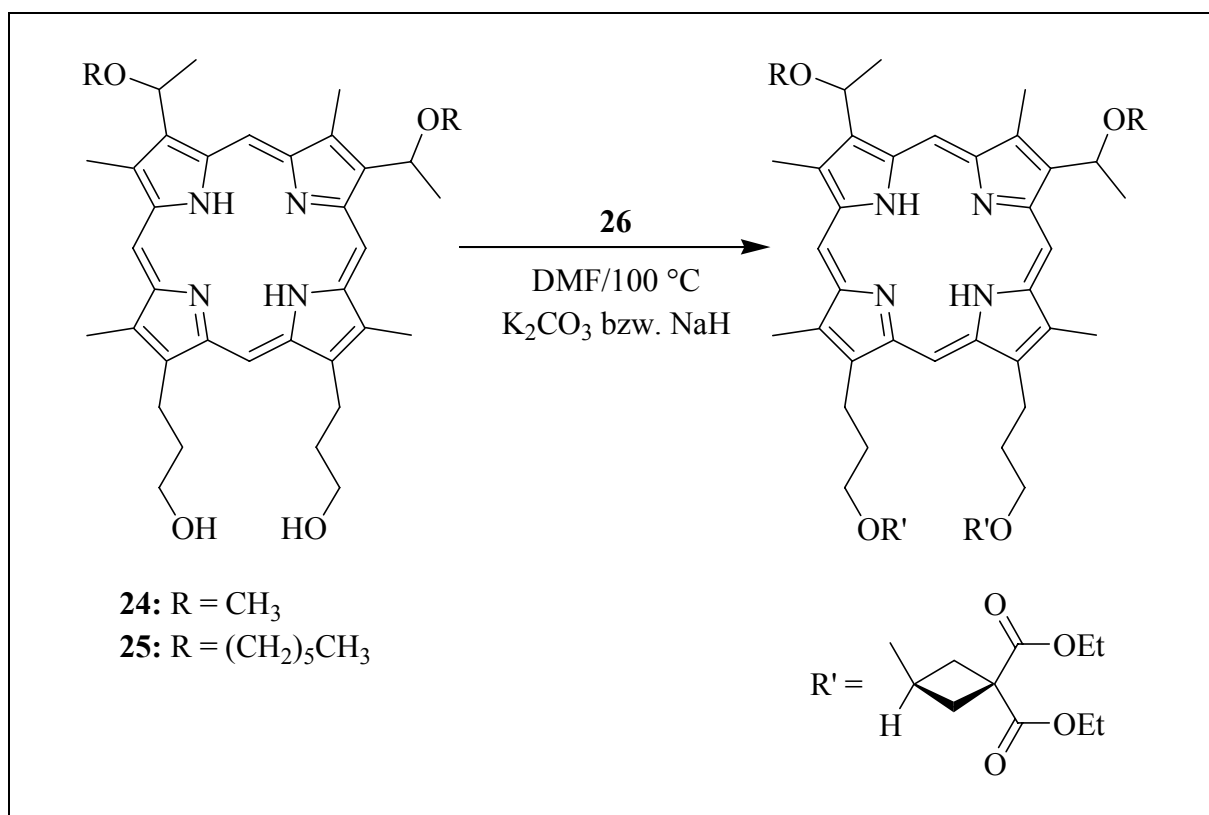


Abb. 36: Geplante Veretherung der Dialkohole **24** und **25** mit dem Cyclobutan-Derivat **26**.

### 3.3.3 Derivatisierung von Tetraarylporphyrinen mit Polyethylenglykol-Seitenketten

#### 3.3.3.1 Motivation

Es ist bekannt, dass Photosensibilisatoren auf Basis von Tetraarylporphyrinen stärkere Absorptionsbanden im langwelligen Bereich zeigen als Hämatoporphyrin-Derivate. So absorbiert beispielsweise das in Abbildung 37 gezeigte 5,10,15,20-Tetrakis(*p*-hydroxyphenyl)porphyrin (*p*-THPP) bei 653 nm. Das langwelligste Maximum des 5,10,15,20-Tetrakis(*p*-hydroxyphenyl)chlorin (*p*-THPC) liegt sogar bei 715 nm. Der Vorteil eines Absorptionsmaximums im langwelligen Bereich liegt, wie bereits in der Einleitung erwähnt, in der höheren Eindringtiefe des zur Anregung benutzten Lichts in das Gewebe. Außerdem weisen diese Systeme aufgrund ihrer Hydroxylgruppen eine bessere Wasserlöslichkeit als Hämatoporphyrin-Derivat oder Photofrin II auf.<sup>[168]</sup>



Diese Erkenntnisse gaben den Anstoß, neuartige Photosensibilisatoren auf der Grundlage von Tetraphenylporphyrinen herzustellen.

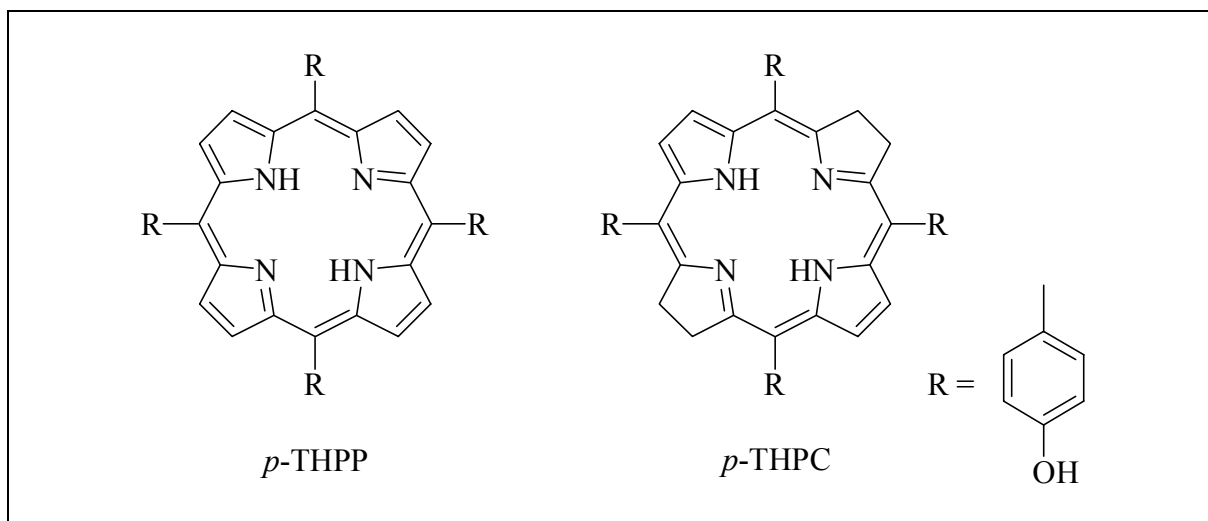


Abb. 37: Photosensibilisatoren der 2. Generation, *p*-THPP und *p*-THPC.

In der vorliegenden Arbeit wurden neuartige Tetraarylporphyrine mit einer Komplexiierungsstelle für Platin(II) synthetisiert, wobei das Löslichkeitsverhalten mit Hilfe verschiedener Ansätze in einer abgestuften Serie beeinflusst wurde. Um die Wasserlöslichkeit der Porphyrine zu erhöhen, wurden hydrophile Seitenketten eingeführt, wobei das bewährte Konzept der Oligo- und Polyethylenglykolmonomethylether Anwendung fand. Eine Funktionalisierung mit Hydroxylgruppen und quartären Ammoniumverbindungen beeinflusste die Löslichkeit ebenfalls entscheidend.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass eine maßvolle Erhöhung der Lipophilie eine Aufnahme in die Mitochondrien beschleunigt. Es wurde aber auch in zahlreichen Untersuchungen festgestellt, dass weder besonders lipophile noch besonders hydrophile Photosensibilisatoren in den Mitochondrien der Tumorzelle zu finden sind, was eine verringerte Phototoxizität nach sich zieht.<sup>[169]</sup>

### 3.3.3.2 Grundlagen

Bei der Darstellung von Tetraarylporphyrinen geht man im Allgemeinen von äquimolaren Mengen Pyrrol und Benzaldehyd bzw. einem in *ortho*-, *meta*- oder *para*-Position substituierten Benzaldehyd aus. In dieser Arbeit sollen Benzaldehyde durch Substitution in *p*-Stellung und *m*-, *p*-Disubstitution mit verschiedenen Oligo- und Polyethylenglykolethern funktionalisiert werden, um eine bessere Löslichkeit der entsprechenden Tetraarylporphyrine zu erreichen. Dabei ist das Ziel, drei der vier Arylreste derart zu substituieren, dass sie zu einer ver-

besserten Löslichkeit des Porphyrins beitragen. Der verbleibende Phenolring soll nach Derivatisierung zur Komplexbildung mit Platin(II)-Verbindungen zur Verfügung stehen. Da die erforderlichen Benzaldehyde nicht käuflich zu erwerben sind, müssen sie im Labor hergestellt werden.

### 3.3.3.3 Darstellung von Tetra- und Pentaethylenglykolmonomethylether

In Analogie zu vorhergehenden Arbeiten<sup>[126]</sup> soll auch hier die Hydroxylgruppe von 4-Hydroxybenzaldehyd durch Veretherung mit Alkoholen funktionalisiert werden, um die Löslichkeit der resultierenden Porphyrine sowie deren Komplexe zu erhöhen.

Als Alkohole, die die Löslichkeit des Porphyrins entscheidend beeinflussen, erwiesen sich Ethylenglykolmonomethylether. Die Verbindungen mit einer definierten Kettenlänge von zwei und drei Glykoleinheiten sowie die Polyethylenglykolmonomethylether (PEG) mit mittleren Massen von 350 (etwa sieben Glykoleinheiten), 550 (etwa zwölf Glykoleinheiten) und 750 (etwa 17 Glykoleinheiten) sind käuflich. Die Synthese von Tetra- und Pentaethylenglykolmonomethylether wird im Folgenden dargestellt.

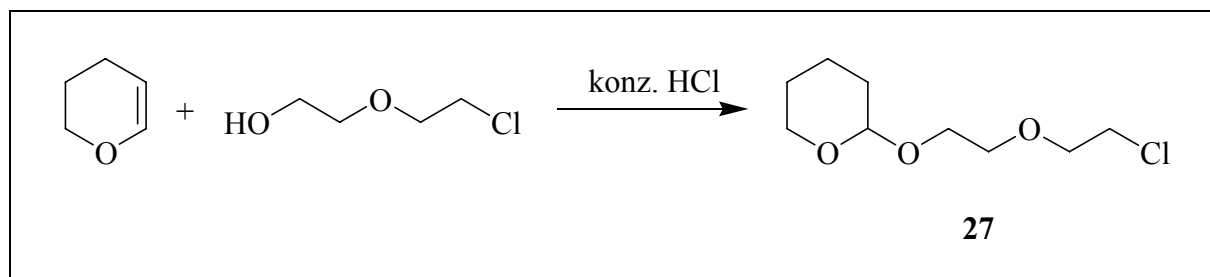


Abb. 38: Darstellung von 2-(2'-Chlorethoxy)ethyl-2''-tetrahydropyranyloxyethanol **27**.

Im ersten Reaktionsschritt behandelt man zuerst eine Mischung von 2-(2'-Chlorethoxy)ethanol und 3,4-Dihydro-2H-pyran mit konz. HCl, um nach fraktionierender Destillation das Verlängerungsreagens 2-(2'-Chlorethoxy)ethyl-2''-tetrahydropyranyloxyethanol **27** zu erhalten (Abb. 38).<sup>[170]</sup>

Der so geschützte Alkohol **27** wird mit käuflichem Di- bzw. Triethylenglykolmonomethylether in Anwesenheit von Natriumhydrid als Base in absolutem Tetrahydrofuran umgesetzt. Als Zwischenprodukte werden 3,6,9,12-Tetraoxatridecyl-2-tetrahydropyranyloxyethanol **28** und 3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecyl-2-tetrahydropyranyloxyethanol **29** gebildet, die sich unter sauren Bedingungen in den Tetraethylenglykolmonomethylether **30** bzw. in den Pentaethylenglykolmonomethylether **31** überführen lassen. Zur Reinigung werden die Produkte mit Methylenchlorid/Methanol über Kieselgel chromatographiert (Abb. 39).

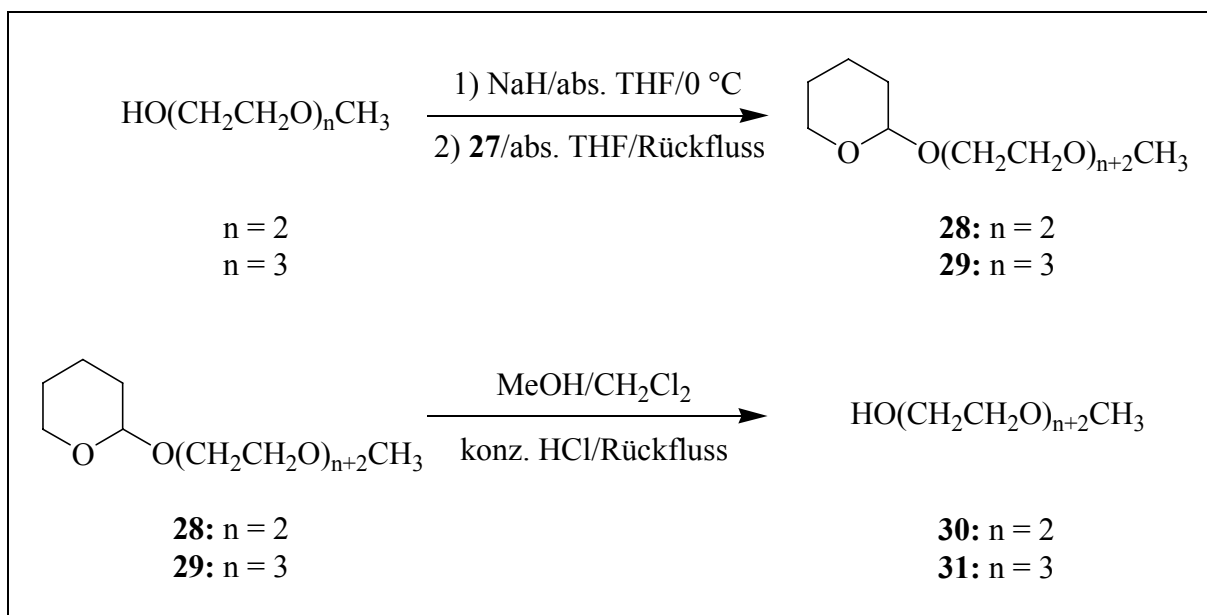


Abb. 39: Synthese von Tetraethylenglykolmonomethylether **30** und Pentaethylenglykolmonomethylether **31**.

### 3.3.3.4 Synthese der *p*-substituierten Benzaldehyde

Bei der Synthese von *p*-substituierten Benzaldehyden geht man von 4-Hydroxybenzaldehyd, der vor einer Umsetzung frisch sublimiert werden sollte, als Ausgangsverbindung aus. Um eine Kopplung der bereits erwähnten Polyether an 4-Hydroxybenzaldehyd zu erreichen, müssen diese durch Tosylierung der Hydroxygruppen zuerst aktiviert werden.

Als Verbesserung des in Kapitel 3.3.2.5 beschriebenen Pyridinverfahrens für die Tosylierung erfolgte die Tosylierung von Di-, Tri-, Tetra- und Pentaethylenglykolmonomethylether sowie von Polyethylenglykol-350-, Polyethylenglykol-550- und Polyethylenglykol-750-monomethylether unter Phasentransferkatalyse mit Benzyltriethylammoniumchlorid (TEBA) als Phasentransferkatalysator.<sup>[171]</sup>

Dabei wird der Alkohol in Methylenchlorid aufgenommen und mit TEBA und 30 %iger wässriger Natronlauge versetzt. Unter kräftigem Rühren tropft man nun bei Raumtemperatur eine Lösung von *p*-Tosylchlorid in Methylenchlorid zu. Nach mehrmaligem Waschen der organischen Phase mit Wasser und Säulenchromatographie über  $\text{SiO}_2$  lassen sich die entsprechenden Tosylate **32** bis **38** mit sehr guten Ausbeuten isolieren (Abb. 40).

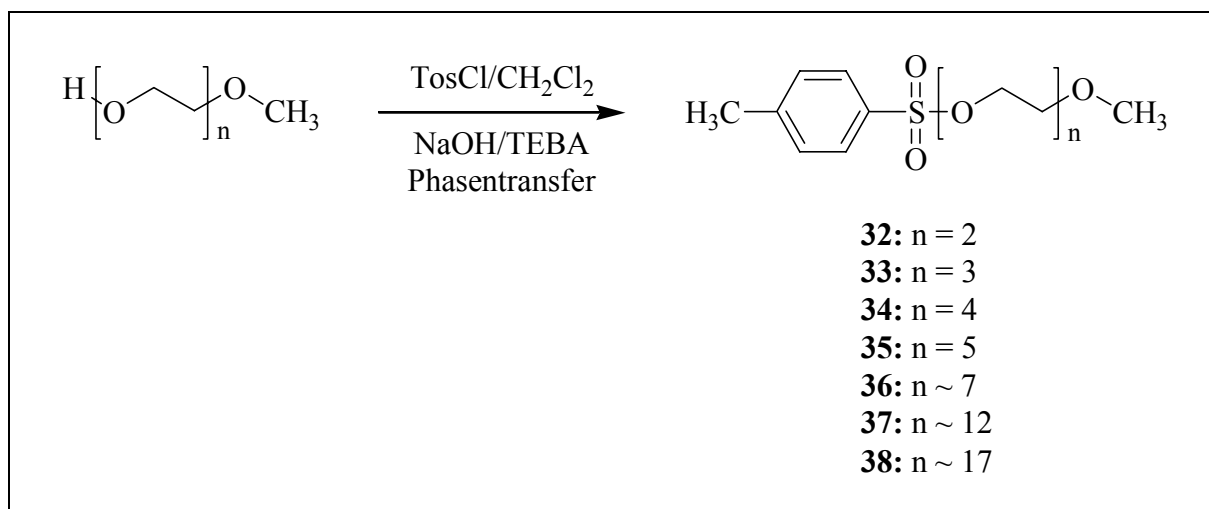


Abb. 40: Synthese der Toluolsulfonsäureester **32-38**.

Im nächsten Reaktionsschritt werden die durch Tosylierung aktivierten Verbindungen **32** bis **38** mit 4-Hydroxybenzaldehyd verethert. Hierbei erwies sich eine Umsetzung der Reaktanden in Dimethylformamid mit Kaliumcarbonat als Base als erfolgreich.<sup>[172]</sup> Nach 60stündigem Erhitzen am Rückfluss ist der Umsatz, der sich durch DC-Kontrolle überprüfen lässt, praktisch vollständig. Die gelblichen Rohprodukte, die nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Ausschütteln mit Methylenchlorid und Wasser erhalten werden, reinigt man durch Säulenchromatographie über SiO<sub>2</sub> (Abb. 41).

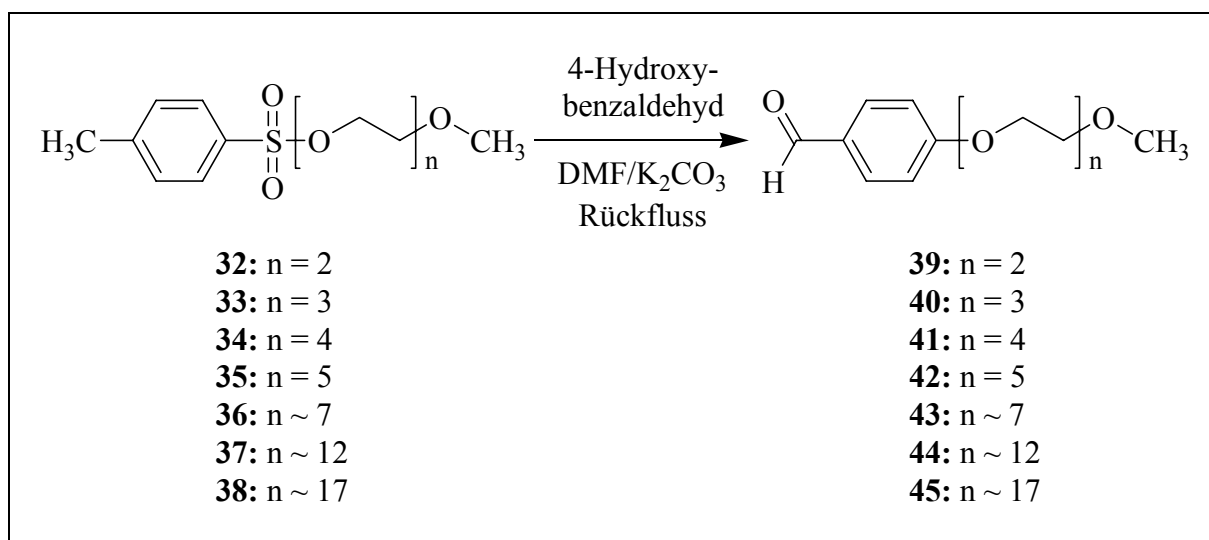


Abb. 41: Synthese der p-substituierten Benzaldehyde **39-45**.

### 3.3.3.5 Synthese der *m*-,*p*-disubstituierten Benzaldehyde

Mit Hilfe des oben beschriebenen Verfahrens der Veretherung von 4-Hydroxybenzaldehyd mit tosylierten Ethylenglykolmonomethylethern lassen sich auch *m*-,*p*-disubstituierte Benzaldehyde synthetisieren (Abb. 42). Als Ausgangsverbindung wird 3,4-Dihydroxybenzaldehyd verwendet. Die Kopplung der Tosylate an die Hydroxygruppen des Benzaldehyds wird, wie unter Kapitel 3.3.3.4 bereits erwähnt, in Dimethylformamid mit Kaliumcarbonat als Base durchgeführt. Die Aufarbeitung und Reinigung erfolgt analog zu den *p*-substituierten Benzaldehyden **39** bis **45**.

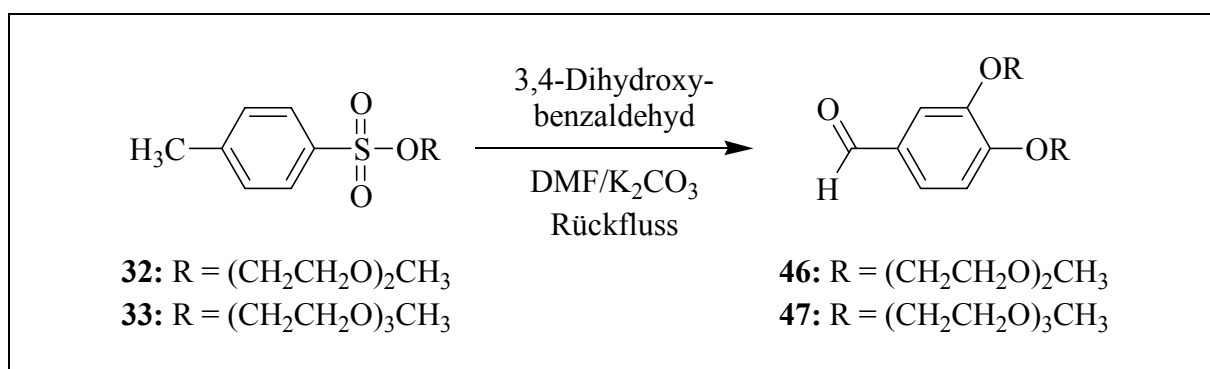


Abb. 42: Synthese der *m*-,*p*-disubstituierten Benzaldehyde **46** und **47**.

### 3.3.3.6 Verschiedene Möglichkeiten der Porphyrinsynthese

Für die Synthese von Tetraarylporphyrinen kommen in der vorliegenden Arbeit drei verschiedene Methoden zum Einsatz. Die erste, sehr bequeme Variante geht auf A. D. ADLER und F. R. LONGO zurück und ist seit 1967 bekannt.<sup>[173]</sup> Mit ihrer Hilfe lässt sich *meso*-Tetraphenylporphyrin (TPP) **48** sehr leicht in hoher Reinheit und guter Ausbeute synthetisieren.

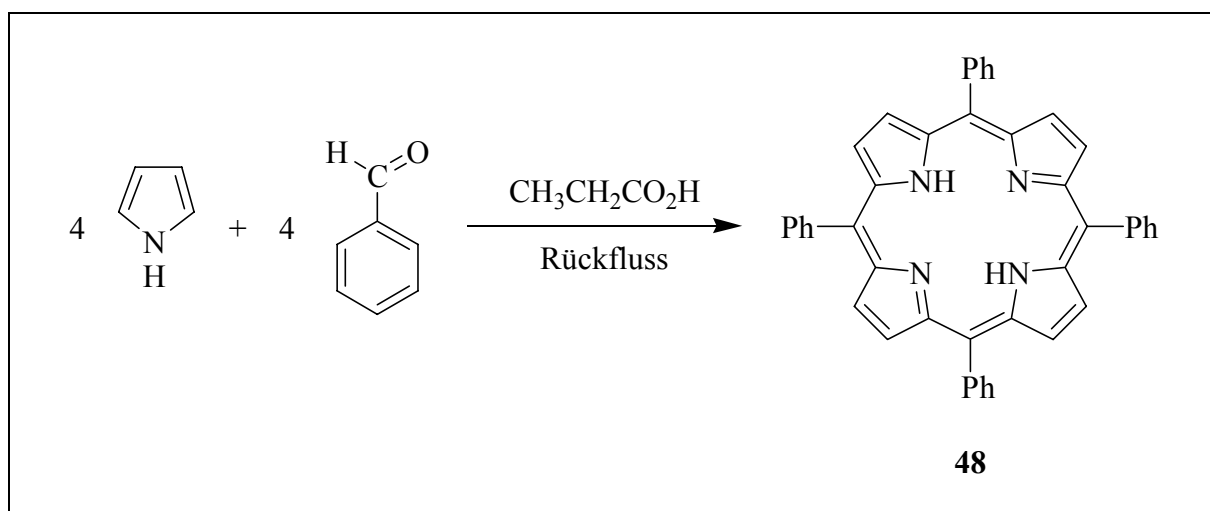


Abb. 43: Synthese von *meso*-Tetraphenylporphyrin (TPP) **48** nach ADLER und LONGO.

Bei der Synthese gibt man äquimolare Mengen von frisch destilliertem Pyrrol und Benzaldehyd zu siedender Propionsäure. Nach dem langsamen Abkühlen und Waschen mit Methanol und heißem Wasser wird ein kristallines Produkt erhalten (Abb. 43).

Die Anwendung dieser Methodik auf substituierte Benzaldehyde führte bereits in früheren Arbeiten zum Erfolg.<sup>[127, 128]</sup> So konnten in der Diplomarbeit<sup>[174]</sup> auch unsymmetrisch substituierte Tetraarylporphyrine mit drei Phenyl- bzw. drei Toly- und jeweils einem 4-Hydroxyphenylrest hergestellt werden (Abb. 44). Nach erfolgter Umsetzung muss das erhaltene Produktgemisch durch Chromatographie an SiO<sub>2</sub> getrennt werden.

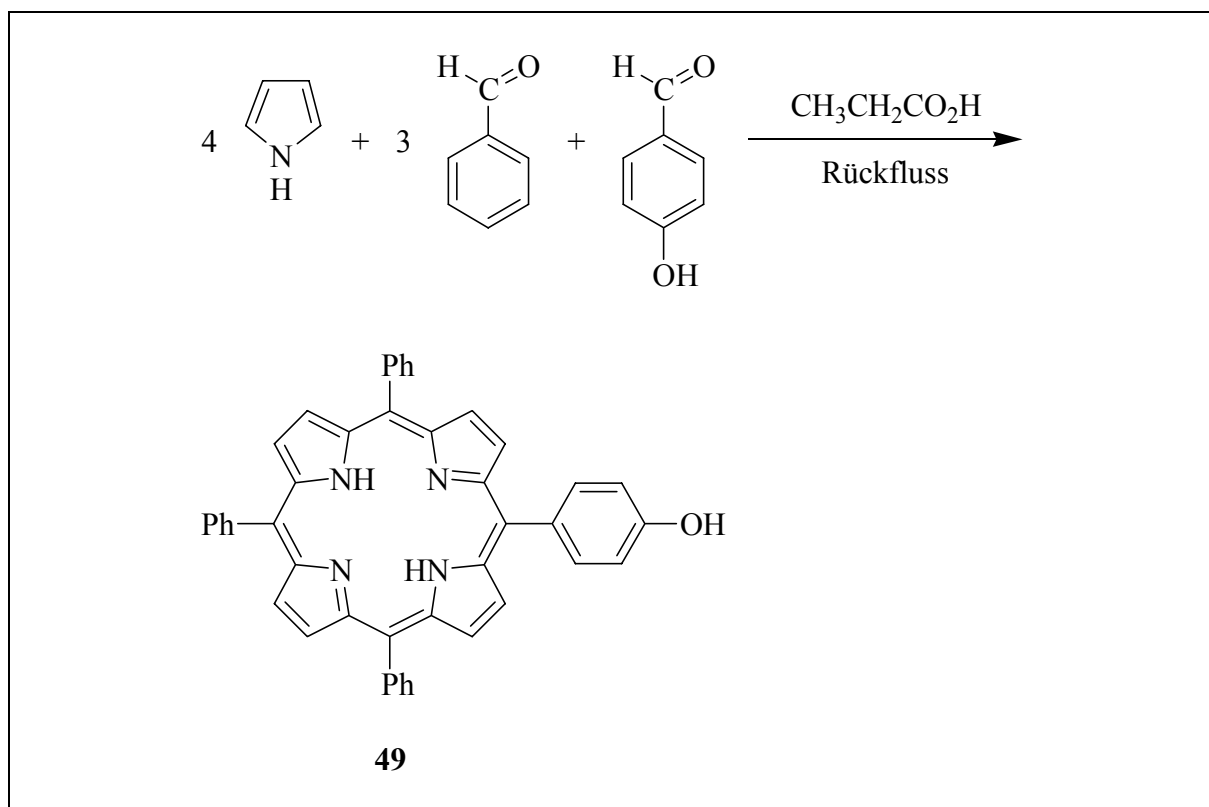


Abb. 44: Synthese von 5-(4-Hydroxyphenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin **49**.

Bei dieser Reaktion ist die Verwendung reiner Ausgangssubstanzen erforderlich, um eine größere Ausbeute zu erzielen. Das eingesetzte Pyrrol wird vorher destilliert und unter Stickstoff bei -25 °C aufbewahrt. 4-Hydroxybenzaldehyd wird zur Reinigung im Ölpumpenvakuum sublimiert. Die Ausbeute der Synthese von **49** liegt bei etwa 5 % und befindet sich damit im durchschnittlichen Bereich für unsymmetrisch substituierte Porphyrine. Ein Grund für die schlechten Ausbeuten ist in den auftretenden Nebenreaktionen, vor allem zu *meso*-Tetraphenylporphyrin und Isomeren von Bis(4-hydroxyphenyl)porphyrinen, zu sehen. Weitere Nebenreaktionen, die sich bei der Porphyrinsynthese als Problem ergeben, sind die immer auftretenden Polymerisationsreaktionen. Die schlechten Ausbeuten stellen ein merkliches

Problem im weiteren Syntheseweg dar, da diese Porphyrine als Ausgangssubstanzen für weitere Synthesen somit nicht in großer Menge verfügbar sind.

Bei der Darstellung von *meso*-Tetrakis(4-hydroxyphenyl)porphyrin **50** nach der ADLER-LONGO-Strategie erhält man kein kristallines Rohprodukt, sondern einen schwarzen, teerartigen Rückstand, aus dem mittels Chromatographie mit  $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$  (10:1) über  $\text{SiO}_2$  nur Porphyrinausbeuten von unter 10 % isoliert werden können.<sup>[175]</sup> Im sauren Medium der heißen Propionsäure treten dabei vermutlich Polymerisationsreaktionen auf, wodurch sich der teerartige, in gängigen Lösungsmitteln sehr schwerlösliche Rückstand erklären lässt. Es tritt also eine intermolekulare Reaktion in Konkurrenz zum intramolekularen Ringschluss.

Hier liefert eine andere, wesentlich mildere Vorgehensweise, die Porphyrinsynthese in Tensidlösungen, weitaus bessere Ergebnisse. Deshalb greift man bei der Darstellung von **50** auf ein Verfahren zurück, das von R. P. BONAR-LAW<sup>[176]</sup> entwickelt wurde. Die Methode bedient sich des RUGGLI-ZIEGLERSchen-Verdünnungsprinzips.<sup>[177]</sup> Nach diesem Prinzip wird der Anteil des Ringschlusses gegenüber der Polymerbildung umso größer, je stärker die Reaktionslösung verdünnt ist, da die Chance eines Moleküls, auf ein zweites zu treffen, mit steigender Verdünnung geringer wird.

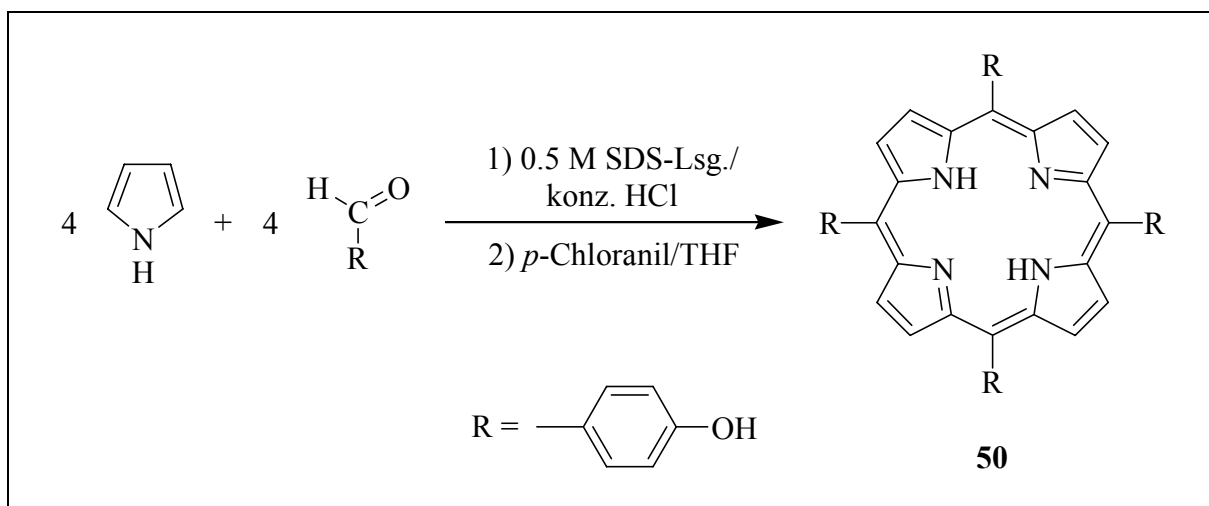


Abb. 45: Darstellung von *meso*-Tetrakis(4-hydroxyphenyl)porphyrin **50**.

Die erste Stufe der Porphyrinsynthese ist die säurekatalysierte Kondensation von vier Molekülen 4-Hydroxybenzaldehyd mit vier Molekülen Pyrrol zu einer Mischung von linearen Zwischenstufen, die dann zum Porphyrinogen zyklisiert werden. Dieser Vorgang ist reversibel.<sup>[178]</sup> Dazu wird 4-Hydroxybenzaldehyd und eine äquimolare Menge Pyrrol in einer 0.5 molaren, wässrigen Natriumdodecylsulfat-Lösung (SDS-Lösung) unter kräftigem Rühren im Stickstoffstrom gelöst. Die Edukte werden in solchem Maßstab eingesetzt, dass eine stark

verdünnte Lösung von etwa  $30 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$  entsteht. Mit Zugabe von 10 M HCl beginnt die Kondensation zum Porphyrinogen. Nach etwa 30 Minuten Reaktionszeit erfolgt die irreversible Oxidation des Porphyrinogens zum Porphyrin **50** durch Zugabe eines Überschusses an *p*-Chloranil als Oxidationsmittel (Abb. 45). Das Reaktionsgemisch wird durch Einstellen des pH-Wertes 7.0 mit Hilfe eines Phosphat-Puffers und anschließendem Ausschütteln mit Essigsäureethylester aufgearbeitet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand durch Chromatographie über Kieselgel in die einzelnen Produkte aufgetrennt. Durch Eluieren mit dem Laufmittelgemisch  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$  (20:1) erhält man nach Abtrennen einer dünnen, gelben Zone, die überschüssiges *p*-Chloranil enthält, in sehr guten Ausbeuten das violette, gewünschte Produkt 5,10,15,20-Tetrakis(4-hydroxyphenyl)porphyrin **50**.

Bei der klassischen Porphyrinsynthese nach ADLER-LONGO wird eine Lösung von Aldehyd und Pyrrol in einer hochsiedenden Säure als Lösungsmittel bei Anwesenheit von Luftsauerstoff am Rückfluss erhitzt, sodass Kondensation und Oxidation gleichzeitig ablaufen. Die Idee, die sich hinter der Verwendung einer SDS-Lösung als Reaktionsmedium verbirgt, ist, dass Micellen, die durch Assoziation der SDS-Moleküle zu Kolloidteilchen im Wasser gebildet werden, die Porphyrinsynthese in wässriger Lösung fördern. Dies erfolgt durch Sammlung und Konzentrierung der Reaktanden und durch Verschiebung des Kondensationsgleichgewichts zugunsten des Porphyrinogens, indem Zwischenstufen zunehmend stark gebunden werden. Da die Aldehyd-Pyrrol-Kette anwächst, werden zunehmend Wassermoleküle eliminiert. Somit sollte die Lipophilie der Kette zunehmen, wodurch sie weiter in das unpolare Innere der Micelle gezogen wird, wo dann die Synthese des Porphyrinogens und schließlich Porphyrins stattfindet. Der limitierende Faktor bei der praktischen Umsetzung sind die relativ großen benötigten Mengen an Lösungsvermittlern.

Der dritte Porphyrin-Syntheseweg, der ein sehr großes Spektrum an Porphyrinen zugänglich macht, geht auf J. S. LINDSEY zurück.<sup>[179]</sup> Der Versuch, die Synthesestrategien der ADLER-LONGO- und SDS-Methode auf unsymmetrisch substituierte Tetraarylporphyrine, deren Hydroxylgruppen mit Oligo- bzw. Polyethern modifiziert wurden, zu übertragen, erwies sich als wenig erfolgreich. Durch diese Verfahrensweisen erhält man die Produkte in äußerst geringen Ausbeuten von einem bis fünf Prozent. Überdies stellt sich deren Aufarbeitung und Reinigung aus den teerartigen, schwarzen Rohprodukten als sehr aufwändig dar. Diese Tatsache lieferte den Anstoß, bei der Synthese von unsymmetrisch substituierten Porphyrinen die in Abbildung 46 dargestellte LINDSEY-Methode einzusetzen.



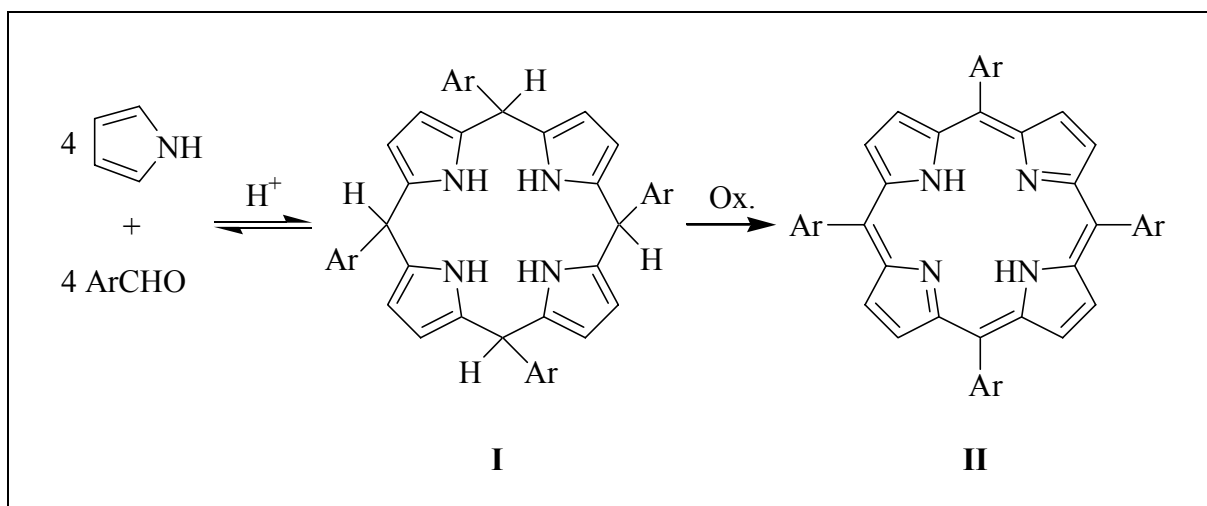


Abb. 46: LINDSEY-Methode zur Darstellung von Tetraarylporphyrinen.

Dabei bilden Pyrrol und die substituierten Benzaldehyde bei Raumtemperatur unter Säurekatalyse in einer reversiblen Reaktion das Tetraarylporphyrinogen **I** und die entsprechenden Polypyrromethane (nicht abgebildet). Die Zugabe eines Oxidationsmittels bewirkt die Aromatisierung des Porphyrinogens **I** zum Porphyrin **II**. Die Lage des Gleichgewichts zwischen dem Tetraarylporphyrinogen **I** und den Polypyrromethanen ist dabei sowohl von der Konzentration der Reaktanden als auch von der verwendeten Säure abhängig. Die besten Produkt-Nebenprodukt-Verhältnisse lassen sich erzielen, indem die Edukte in absolutem Methylenchlorid in  $10^{-2}$  M Lösung unter Stickstoffatmosphäre und mit  $10^{-3}$  M Bortrifluorid-Diethylether als saurem Katalysator bei Raumtemperatur umgesetzt werden. Unter diesen Bedingungen erreicht das System nach etwa einer Stunde das thermodynamische Gleichgewicht. Allerdings reagiert dieses sehr empfindlich auf kleinste Wassermengen, wobei bereits 0.18 µl Wasser auf 1 ml Methylenchlorid das Gleichgewicht derart verschieben, dass Ausbeuteverluste von bis zu 33 % beobachtet werden können. Deshalb hat es sich als sehr nützlich erwiesen, nach einer Stunde stöchiometrische Mengen von Triethylorthoacetat als Wasserfänger zuzugeben. Da die Effektivität des Säurekatalysators im Laufe der Reaktion abnimmt, wird 15 Minuten später zusätzlich eine zweite Dosis  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  zugegeben, was zu Ausbeuteerhöhungen von etwa 50 % führt. Nach einer weiteren Stunde ist das System wieder im Gleichgewicht und der Anteil des gebildeten Porphyrinogens maximal, sodass nun die irreversible Oxidation zum Porphyrin mit *p*-Chloranil als Oxidationsmittel erfolgen kann. Die Produkte lassen sich leicht durch Säulenchromatographie abtrennen, da die als Nebenprodukte anfallenden Polypyrromethane keine teerartigen Eigenschaften aufweisen und bereits am Säulenbeginn an Kieselgel immobilisiert werden.

### 3.3.3.7 Synthese unsymmetrisch substituierter Tetraarylporphyrine

Nach obigem Schema wurden die *p*-substituierten Benzaldehyde **39** bis **45** im Verhältnis 3:1 mit 4-Hydroxybenzaldehyd und vier Teilen Pyrrol unter LINDSEY-Bedingungen umgesetzt (Abb. 47). Man erhält nach Aufarbeitung jeweils ein Produktgemisch, das neben den gewünschten Verbindungen **51** bis **57** auch Porphyrine mit zwei und drei *p*-Hydroxyphenyl-Einheiten sowie die symmetrischen Tetraarylporphyrine ohne *p*-Hydroxyphenyl-Einheit enthält. Diese lassen sich durch Chromatographie über Kieselgel mit dem Laufmittelgemisch Methylenchlorid/Methanol voneinander trennen.

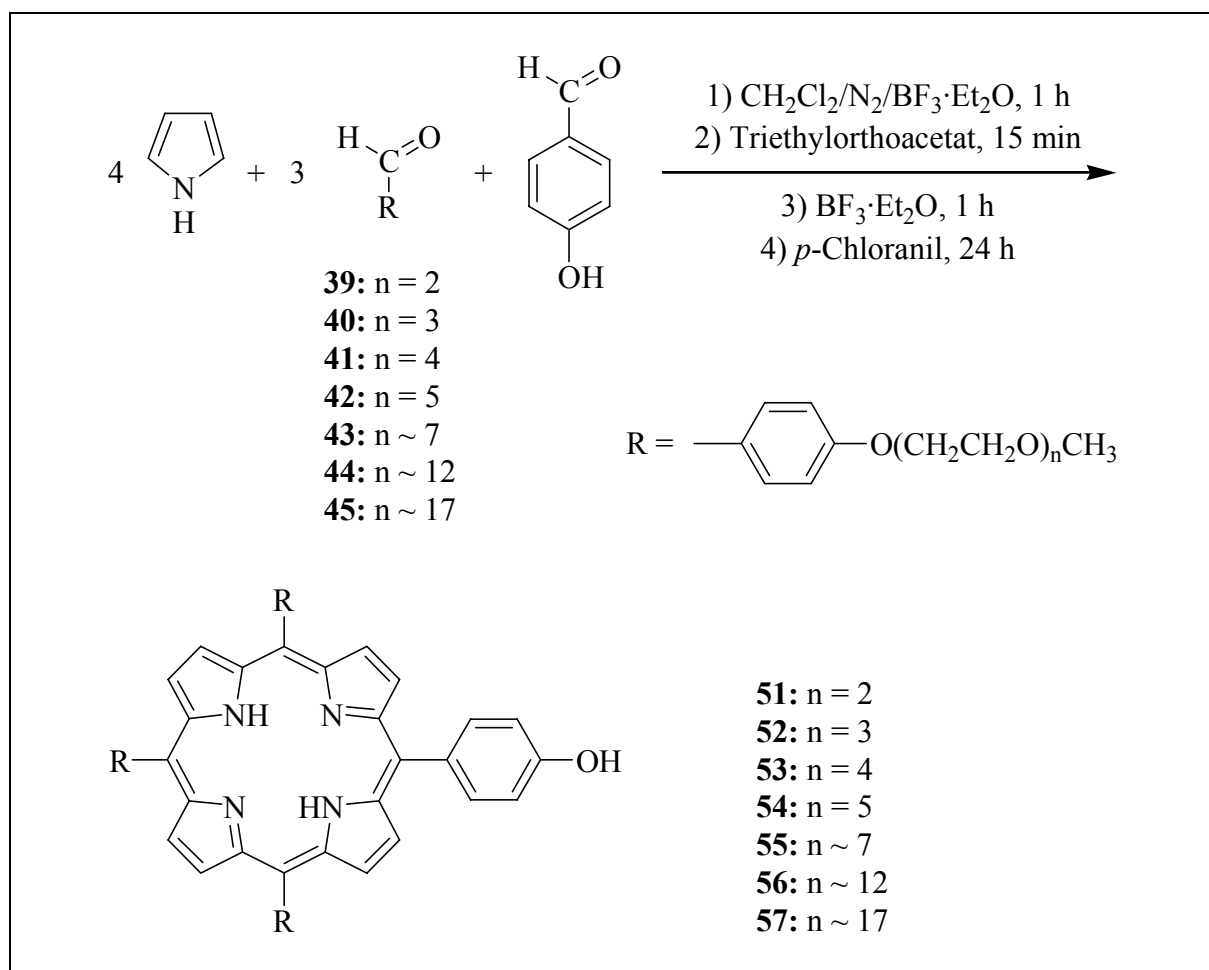
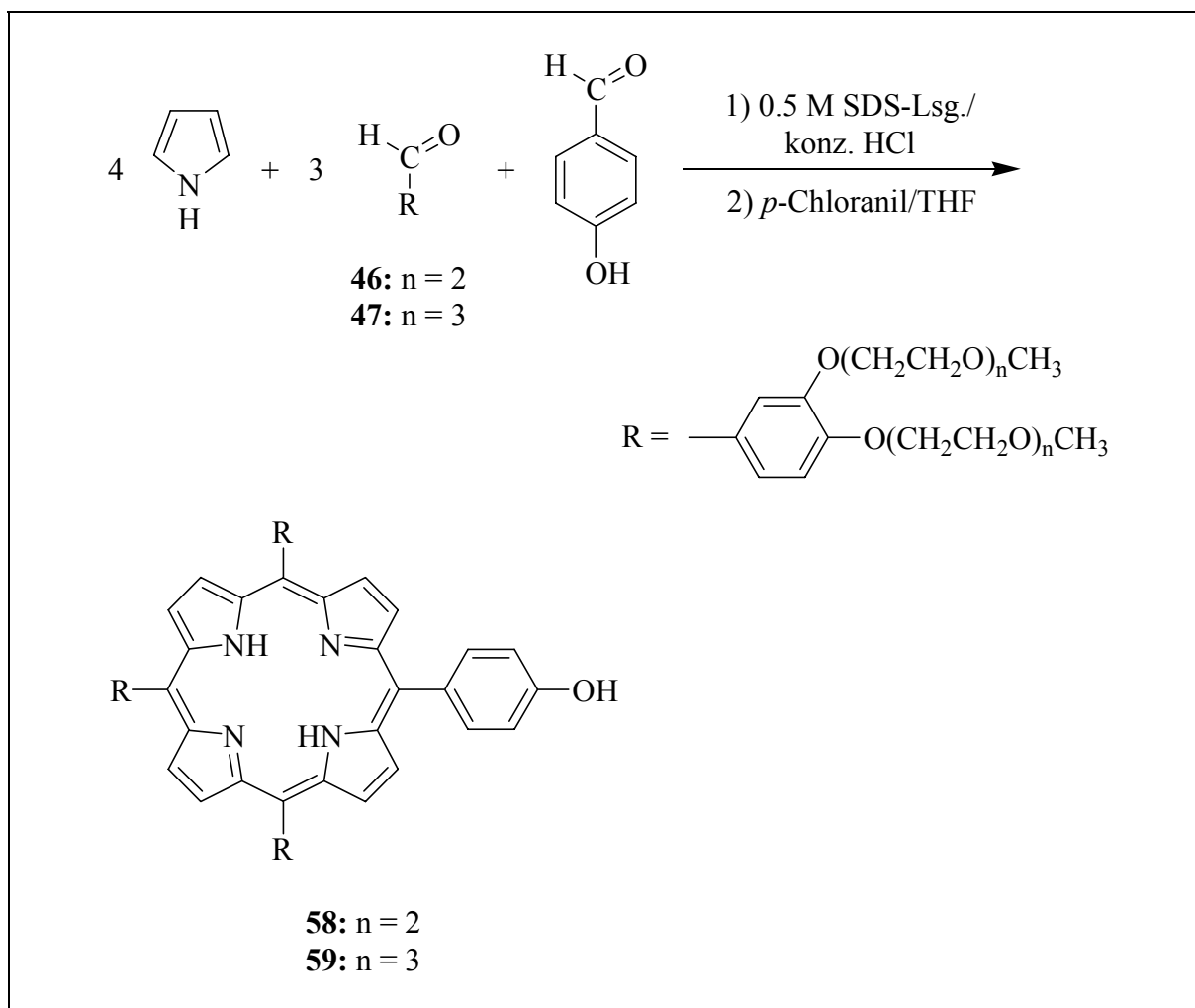


Abb. 47: Darstellung der Porphyrine **51-57** unter LINDSEY-Bedingungen.

Bei der analogen Umsetzung der *m-p*-disubstituierten Benzaldehyde **46** und **47** im Verhältnis 3:1 mit 4-Hydroxybenzaldehyd und vier Teilen Pyrrol führte die SDS-Methodik zum Erfolg (Abb. 48). Nach Aufarbeitung erhält man wieder jeweils ein Produktgemisch, das neben den gewünschten Verbindungen **58** und **59** auch Porphyrine mit zwei und drei *p*-Hydroxyphenyl-Einheiten sowie die symmetrischen Tetraarylporphyrine ohne *p*-Hydroxyphenyl-Einheit enthält. Durch anschließende Chromatographie über Kieselgel mit dem Laufmittelgemisch Methylenchlorid/Methanol lassen sich diese voneinander abtrennen.

Abb. 48: Synthese der Verbindungen **58** und **59**.

### 3.3.3.8 Veretherung der Porphyrine mit dem Cyclobutandicarboxylat-Fragment

Um zwei Carboxylatfunktionen zur späteren Komplexierung mit Platin(II)-Spezies in die Moleküle einzuführen, wird eine Veretherung mit [1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]-4-toluolsulfonat **26** durchgeführt.

Für die Veretherung der Porphyrine **51** bis **57** werden diese in trockenem Dimethylformamid zusammen mit einem leichten Überschuss des Toluolsulfonsäureesters **26** und einem etwa dreifachen Überschuss Kaliumcarbonat als Base unter Schutzgasatmosphäre auf 100 °C erhitzt. Der Reaktionsverlauf wird dabei mit Hilfe der DC-Kontrolle mit dem Laufmittelgemisch  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (50:1) verfolgt. Nach etwa 60 Stunden ist alles **26** verbraucht und somit die Reaktion beendet. Die entstandenen Produkte **60** bis **66** werden nach Aufarbeitung durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt (Abb. 49).

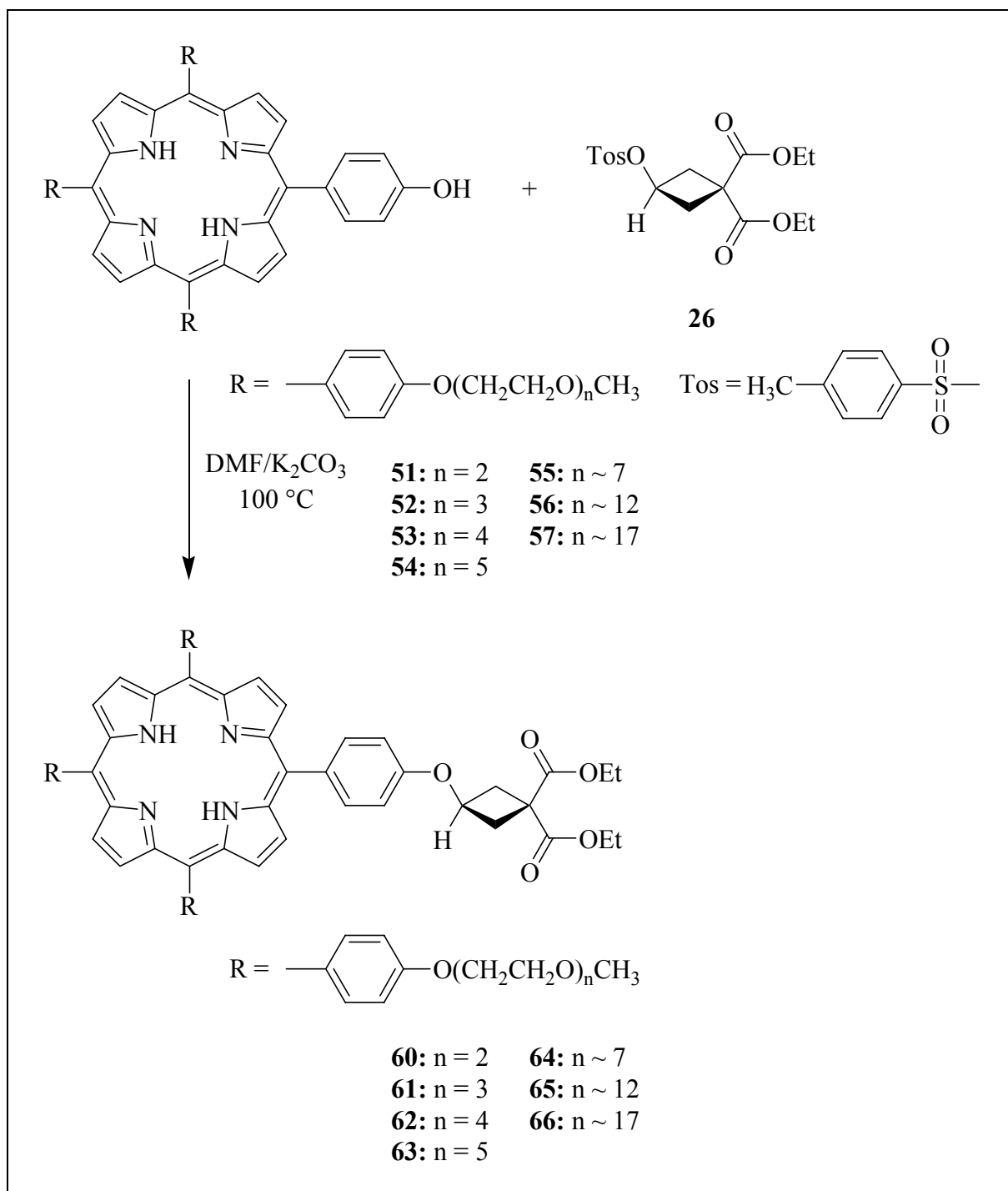


Abb. 49: Veretherung der Porphyrine **51-57** mit dem Cyclobutan-Derivat **26**.

In analoger Vorgehensweise werden auch die Porphyrine **58** und **59** mit [1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]-4-toluolsulfonat **26** verethert (Abb. 50). Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie können die unsymmetrisch substituierten Porphyrine **67** und **68** erhalten werden.

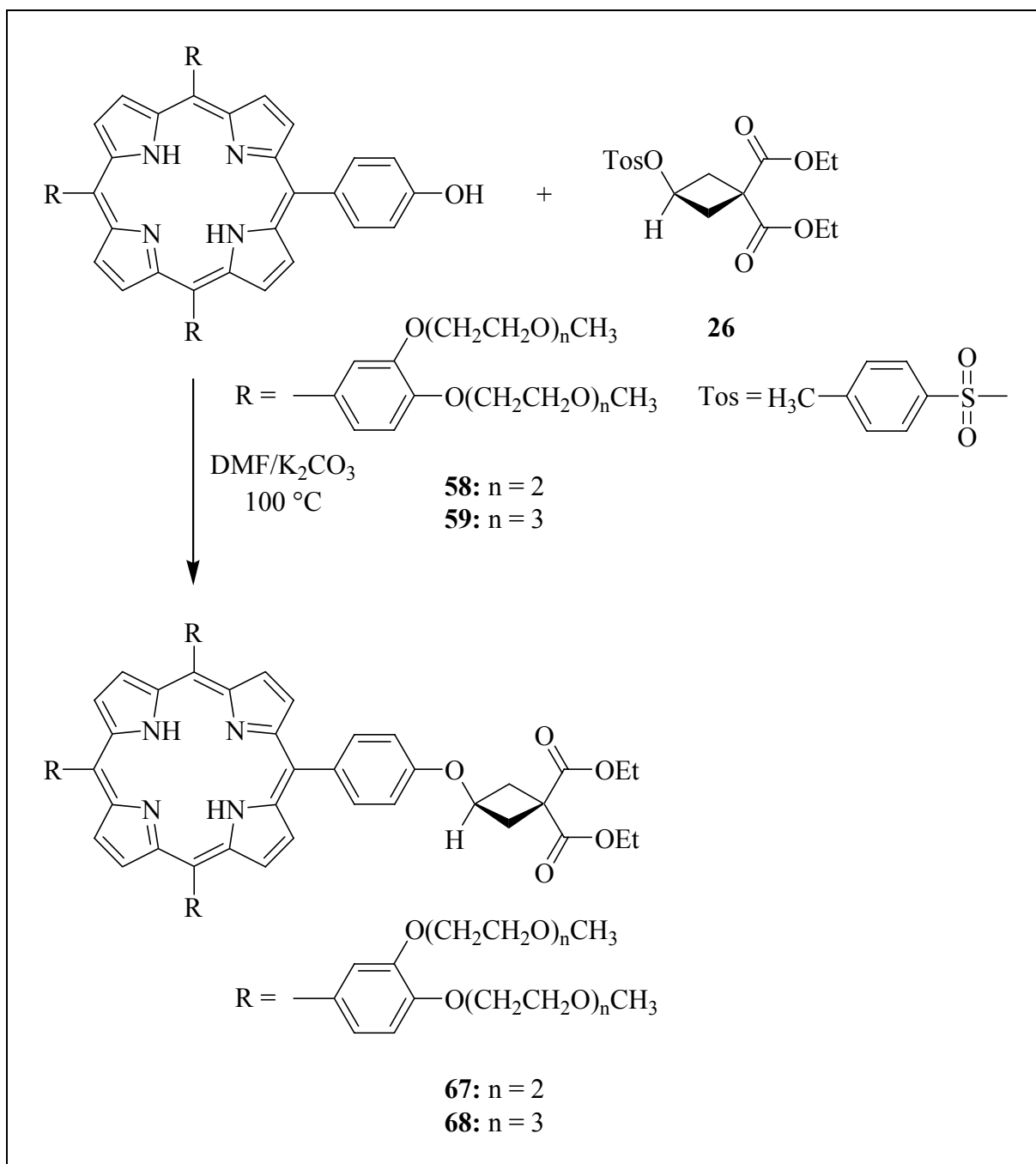


Abb. 50: Veretherung der Porphyrine **58** und **59** mit dem Cyclobutan-Derivat **26**.

### 3.3.3.9 Hydrolyse der Ethylester-Seitenketten

Um an die dargestellten Porphyrinsysteme Platin(II)-Verbindungen koppeln zu können, gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten. Die erste ist eine Koordination über die bereits vorhandenen Sauerstoffatome der Carboxylatfunktionen, wobei das Porphyrin als Abgangsgruppe dient, da die Pt-O-Bindung relativ schwach ist und leicht hydrolysiert werden kann. Die zweite Bindungsmöglichkeit ist eine Koordination über Stickstoffatome von zwei Aminofunktionen, die in einer mehrstufigen Synthese aus den Carbonsäurefunktionen hervorgehen. Im Folgenden wird das Hauptaugenmerk auf die Dicarboxylato-Struktur gelegt, da in früheren Ar-

beiten in entsprechenden Zellkulturexperimenten die bessere Wirksamkeit der Dicarboxylatplatin(II)-Komplexe gegenüber den Diaminplatin(II)-Komplexen mit gleicher Ligandenstruktur mehrfach bestätigt wurde.<sup>[127, 128, 163]</sup>

Um die Verbindungen **60** bis **68** als Porphyrinliganden in Platin(II)-Komplexen einsetzen zu können, ist es notwendig, die vorliegenden Estergruppen zu hydrolysieren. Bei der Verseifung der Dicarbonsäurediethylester erwies sich die bewährte Methode (vgl. Kapitel 3.2.3.4) zur Hydrolyse von substituierten Malonsäurediethylestern<sup>[151]</sup> als erfolgreich.

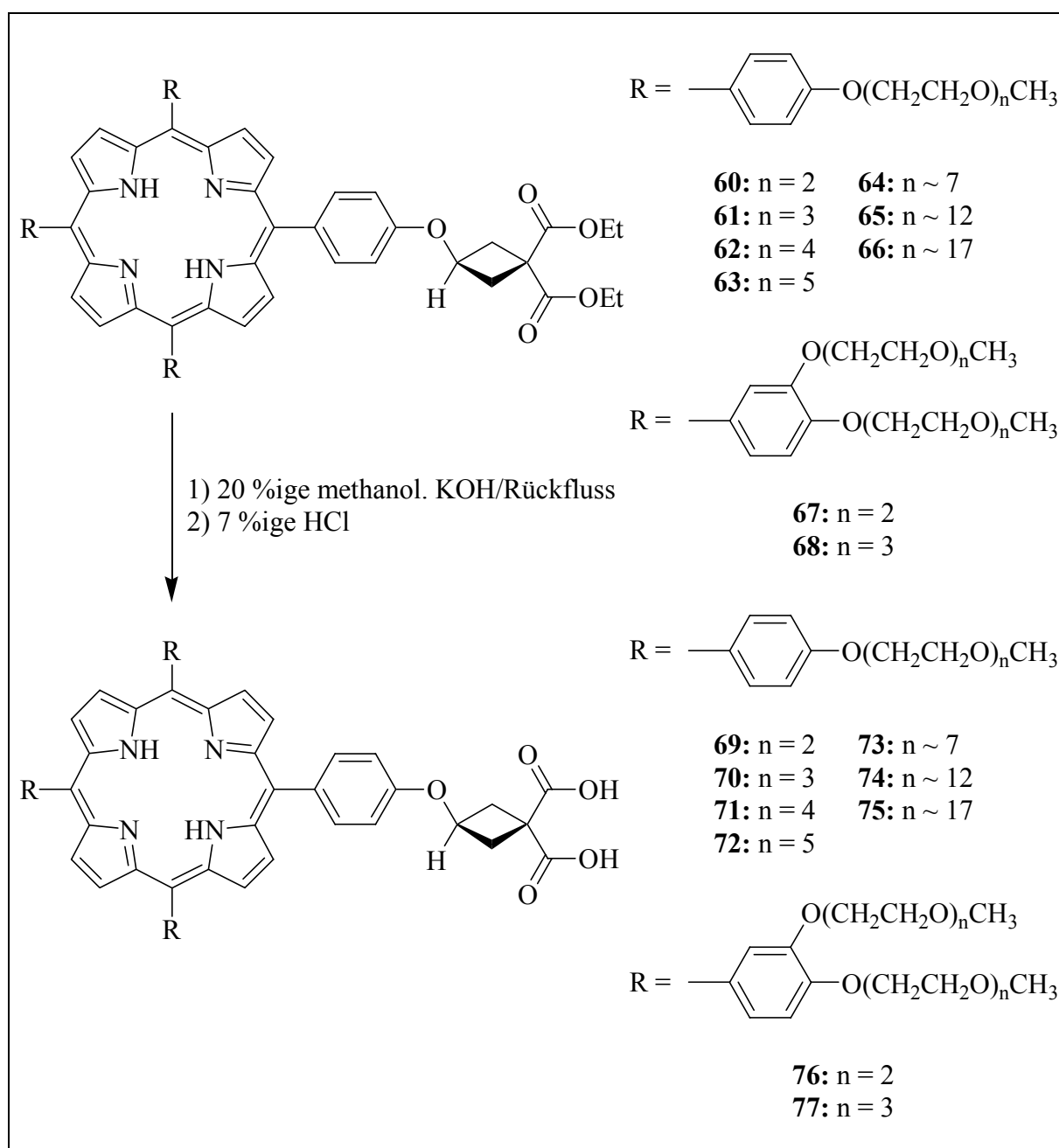


Abb. 51: Synthese der Tetraarylporphyrindicarbonsäureester **69-77**.

Dabei wird das Porphyrin in einer konzentrierten Lösung von KOH in Methanol (20 %ige Lösung) unter Zusatz von Wasser vier Stunden am Rückfluss gekocht. Der Umsatz lässt sich mit Hilfe der DC-Kontrolle auf Kieselgel sehr gut verfolgen. Während der Diethylester wandert, bleibt das Salz der freien Säure am Startpunkt zurück. Nach weitgehendem Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand (Kalium-Salz der Dicarbonsäure) mit etwas Wasser aufgenommen und unter Eisbadkühlung durch Zutropfen verdünnter Salzsäure auf einen pH-Wert von 1 gebracht. Durch Ansäuern mit verdünnter HCl und Ausschütteln mit  $\text{CHCl}_3$  werden die in Abbildung 51 dargestellten Dicarbonsäuren **69** bis **77** erhalten, die sich für eine Komplexierung mit geeigneten Platin(II)-Verbindungen anbieten.

Die Decarboxylierung als denkbare Nebenreaktion wird in der Regel durch Säuren und schwache Basen (Anilin, Pyridin) katalytisch beschleunigt. Sie erfolgt im stark alkalischen Medium bedeutend schwieriger, weil dann praktisch die gesamte Säure als Dianion vorliegt. Achtet man auch bei der Freisetzung der Dicarbonsäure durch Zutropfen von konzentrierter Salzsäure auf intensive Kühlung, so ist die Gefahr einer Decarboxylierung gebannt.

### 3.3.4 Derivatisierung von Tetraarylporphyrinen mit Hydroxylgruppen

#### 3.3.4.1 Motivation

In Analogie zu dem in Abbildung 37 gezeigten 5,10,15,20-Tetrakis(*p*-hydroxyphenyl)-porphyrin (*p*-THPP) mit einem Absorptionsmaximum bei 653 nm sollen unsymmetrisch substituierte Tetraarylprophyrine mit Hydroxylgruppen funktionalisiert werden. Ein Vergleich mit den entsprechenden Porphyrinen mit Polyether-Seitenketten ermöglicht Rückschlüsse auf den pharmakologischen Einfluss und das Löslichkeitsverhalten der Seitenketten.

#### 3.3.4.2 Synthese des *p*-substituierten Benzaldehyds **78**

Eine Anwendung der unter Kapitel 3.3.3 beschriebenen Vorgehensweise, bei der zuerst das funktionalisierte Porphyrin synthetisiert wird und anschließend mit dem Cyclobutanfragment verknüpft wird, auf Porphyrine mit Hydroxyl-Seitenketten lieferte, wie bereits in der Diplomarbeit<sup>[174]</sup> untersucht wurde, keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Das Resultat dieser Versuchsreihe war, dass etwa ein Viertel des Porphyrins vierfach verethert war und etwa drei Viertel Edukt zurückgewonnen werden konnten. Deshalb ist es notwendig, das Cyclobutanfragment bereits vor der Porphyrinsynthese in den 4-Hydroxybenzaldehyd einzuführen.

Dazu wird die durch Tosylierung aktivierte Verbindung **26** mit 4-Hydroxybenzaldehyd verethert. Hierbei erwies sich eine Umsetzung der Reaktanden in trockenem Dimethylformamid mit Kaliumcarbonat als Base als erfolgreich.<sup>[172]</sup> Nach 60stündigem Erhitzen am Rückfluss ist der Umsatz, der sich durch DC-Kontrolle überprüfen lässt, praktisch vollständig. Das gelbliche Rohprodukt, das nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Ausschütteln mit Methylenchlorid und Wasser erhalten wird, reinigt man durch Säulenchromatographie über SiO<sub>2</sub> (Abb. 52).

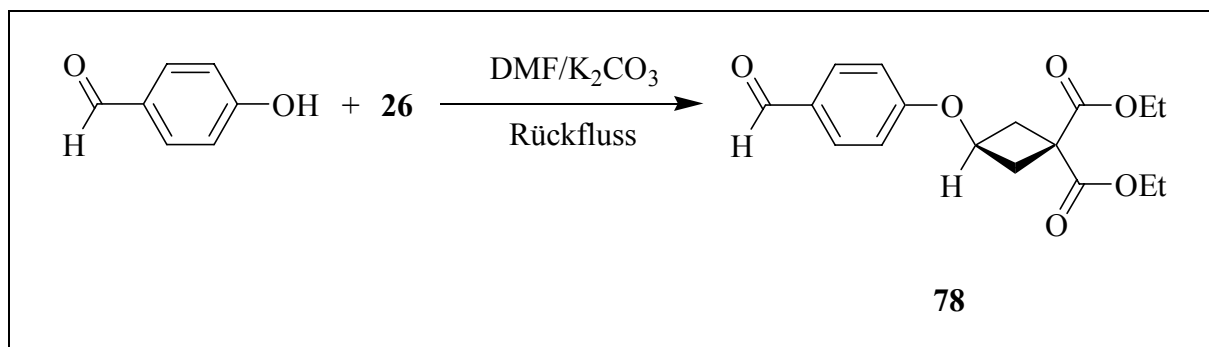


Abb. 52: Synthese des *p*-substituierten Benzaldehyds **78**.

### 3.3.4.3 Synthese von Tetraarylporphyrinen mit Hydroxylgruppen

Die Darstellung von mit Hydroxylgruppen funktionalisierten Tetraarylporphyrinen erforderte den Einsatz der unter Kapitel 3.3.3.6 erläuterten SDS-Methode. Dabei bilden drei Teile 4-Hydroxybenzaldehyd bzw. 3,4-Dihydroxybenzaldehyd, ein Teil **78** und vier Teile Pyrrol in 0.5 M wässriger Natriumdodecylsulfat-Lösung (SDS-Lösung) unter Säureeinfluss in einer Gleichgewichtsreaktion ein Porphyrinogen, das mit *p*-Chloranil zum entsprechenden Porphyrin aromatisiert wird. Da der *p*-substituierte Benzaldehyd **78** in 0.5 M wässriger SDS-Lösung auch nach leichtem Erhitzen nur eine schlechte Löslichkeit zeigt, muss das oben beschriebene Verfahren abgewandelt werden. Deshalb wird **78** als Lösung in Tetrahydrofuran in die SDS-Lösung eingetropft. Nach Ausschütteln mit Essigester und Chromatographie an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch Methylenchlorid/Methanol erhält man die Produkte **79** und **80** (Abb. 53).



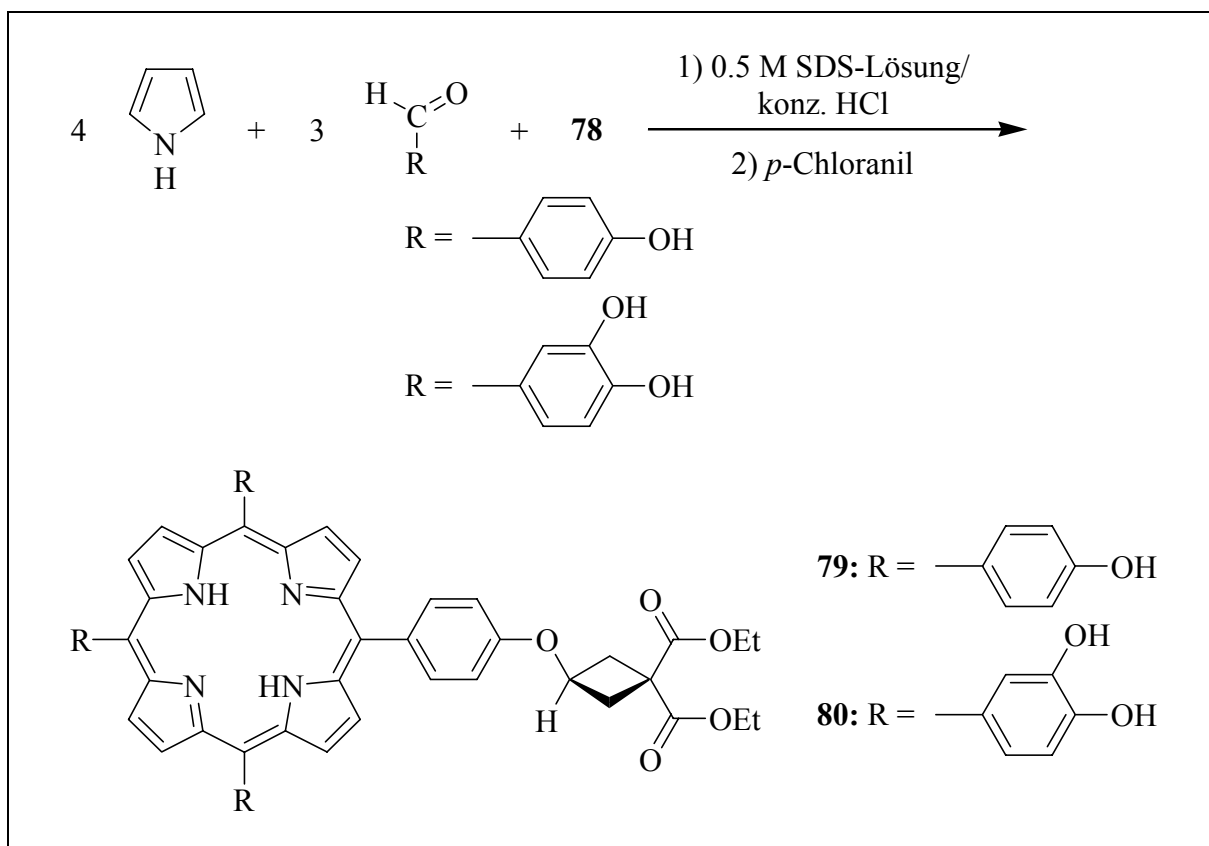


Abb. 53: Darstellung der Porphyrine **79** und **80**.

#### 3.3.4.4 Hydrolyse der Ethylester-Seitenketten

Die Hydrolyse der Ethylester-Seitenketten erfolgt, wie im Kapitel 3.3.3.9 beschrieben, mit 20 %iger methanolischer KOH-Lösung und Wasser. Nach vierstündigem Erhitzen der Reaktionsmischung am Rückfluss wird das Lösungsmittel weitestgehend abdestilliert, der Rückstand (Kalium-Salz der Dicarbonsäure) mit etwas Wasser aufgenommen und unter Eisbadkühlung durch Zutropfen verdünnter Salzsäure auf einen pH-Wert von 1 gebracht. Der dabei gebildete grüne Niederschlag wird über ein Membranfilter abgesaugt und mit warmem Wasser gewaschen. Die Produkte **81** und **82** lassen sich als grüne Feststoffe isolieren (Abb. 54).

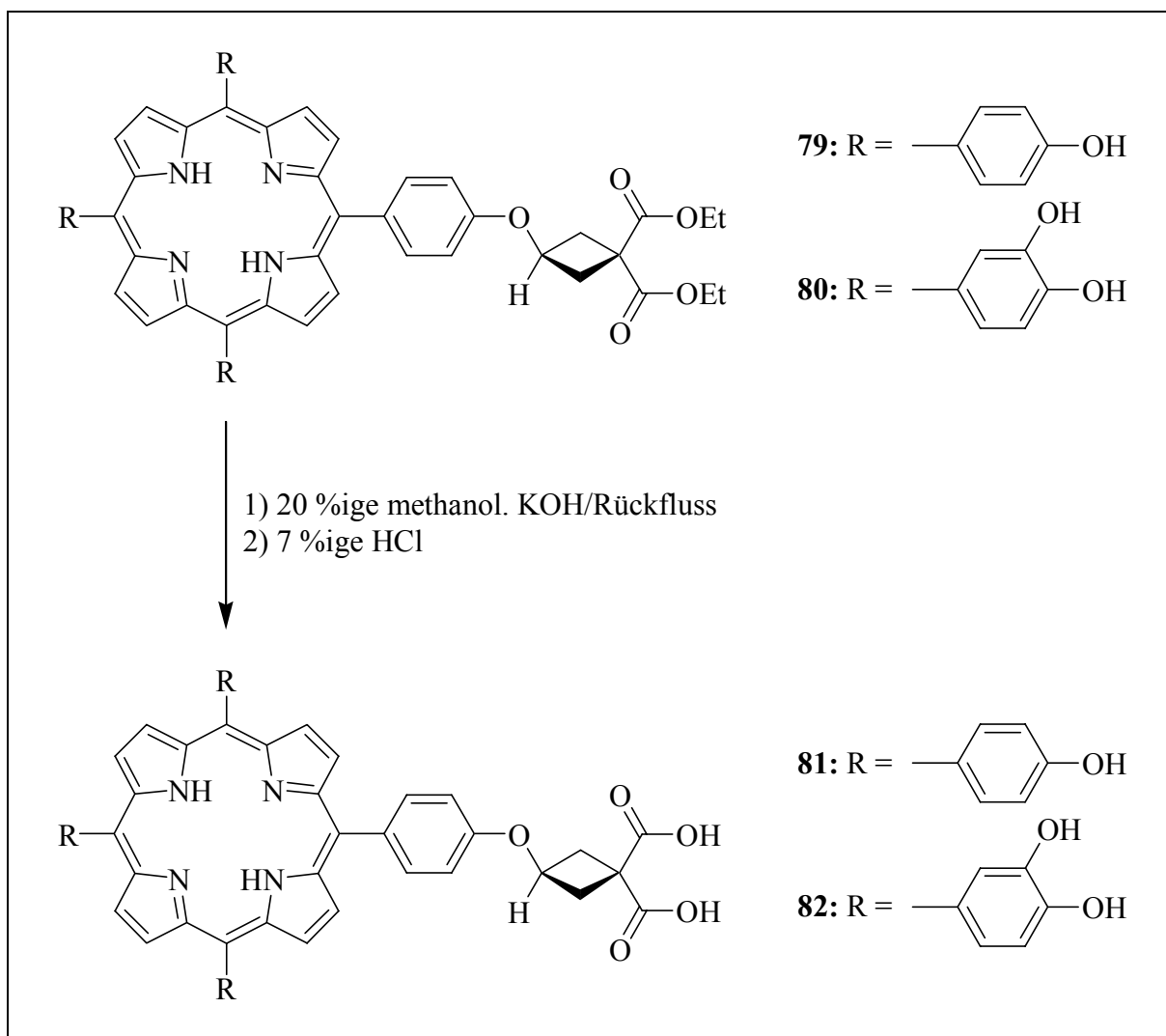


Abb. 54: Verseifung der Tetraarylporphyrindicarbonsäureester **79** und **80**.

### 3.3.5 Derivatisierung von Tetraarylporphyrinen mit Ammonium-substituenten

#### 3.3.5.1 Synthese des unsymmetrisch substituierten Tetraarylporphyrins **83** mit Dimethylamino-Seitenketten

Die Synthese des unsymmetrisch substituierten Tetraarylporphyrins **83** mit Dimethylamino-Seitenketten erfolgt nach der ADLER-LONGO-Methode. Dabei setzt man 4-(*N,N*-Dimethylamino)benzaldehyd und 4-Hydroxybenzaldehyd im Verhältnis 3:1 zusammen mit vier Teilen Pyrrol in siedender Propionsäure um (Abb. 55). Da nach Abkühlen der Reaktionsmischung die Produkte nicht ausfallen, sondern in Lösung bleiben, wird die Propionsäure abdestilliert. Eine aufwendige Reinigung des Rückstands durch Chromatographie über Kieselgel mit einer Methylenchlorid/Methanol-Mischung als Laufmittel ergibt das Produkt **83** in äußerst geringen Ausbeuten.

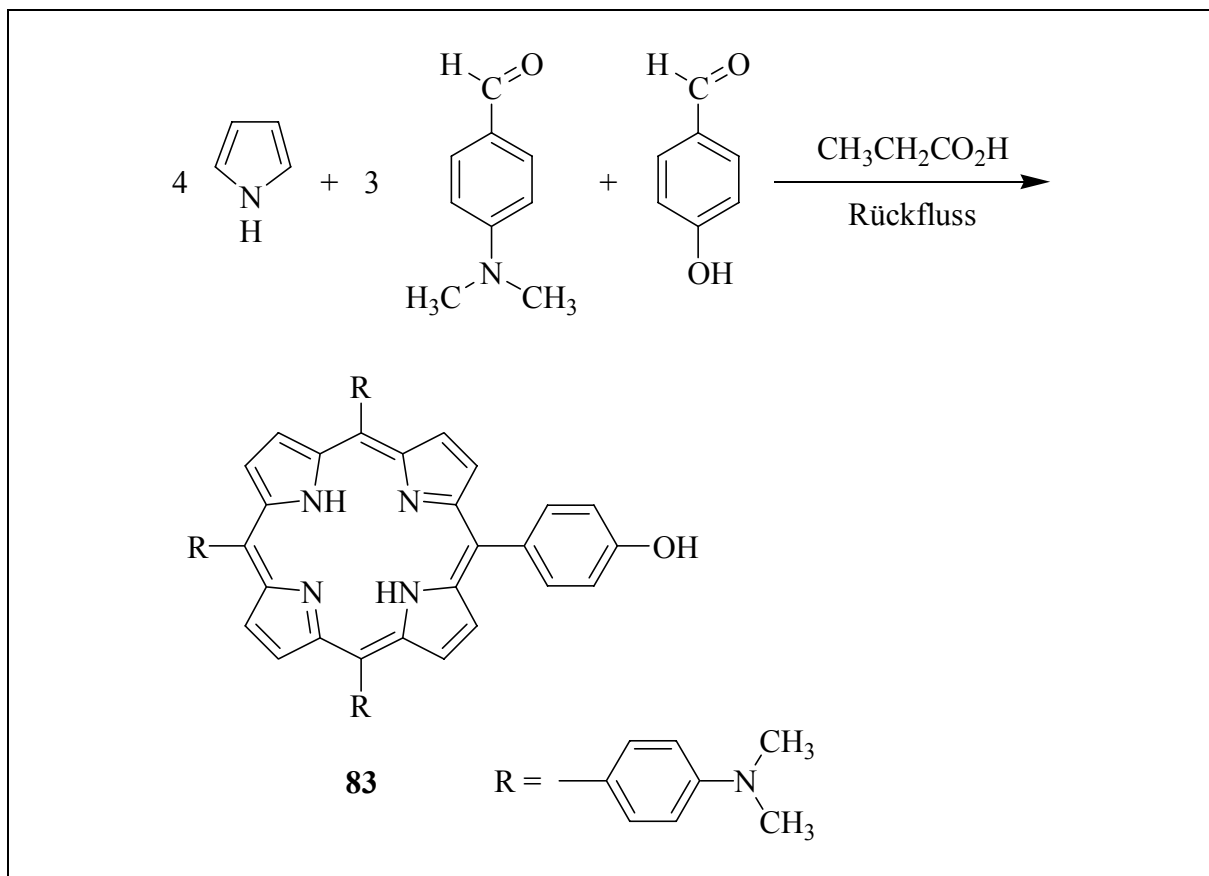


Abb. 55: Synthese des unsymmetrisch substituierten Porphyrins **83**.

Wie in früheren Arbeiten<sup>[127]</sup> bereits gezeigt wurde, konnte mit Hilfe von quartären Ammoniumsubstituenten eine deutliche Steigerung der Wasserlöslichkeit eines von Hämatoporphyrin abgeleiteten Porphyrinplatin(II)-Komplexes erreicht werden. Mit der Synthese von Verbindung **83** wurde somit der Grundstein für eine Übertragung dieser Überlegungen auf Tetraarylporphyrine gelegt. Darüber hinaus zeigt die Dimethylaminogruppe einen ausgeprägten bathochromen Effekt, was zu einer höheren Eindringtiefe des zur Anregung benutzten Lichts in das Gewebe führen könnte.

### 3.3.5.2 Veretherung des Porphyrins **83** mit dem Cyclobutandicarboxylat-Fragment

Da für die Komplexierung mit Platin(II)-Spezies zwei Carboxylatfunktionen benötigt werden, wird eine Veretherung mit [1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]-4-toluolsulfonat **26** durchgeführt.

In Analogie zu Kapitel 3.3.3.8 wird die Verbindung **83** in trockenem Dimethylformamid mit einem leichten Überschuss des Toluolsulfonsäureesters **26** und einem etwa dreifachen Überschuss Kaliumcarbonat als Base unter Schutzgasatmosphäre auf 100 °C erhitzt. Nach 60

Stunden Reaktionszeit und Aufarbeitung wird das Produkt **84** durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Abb. 56).

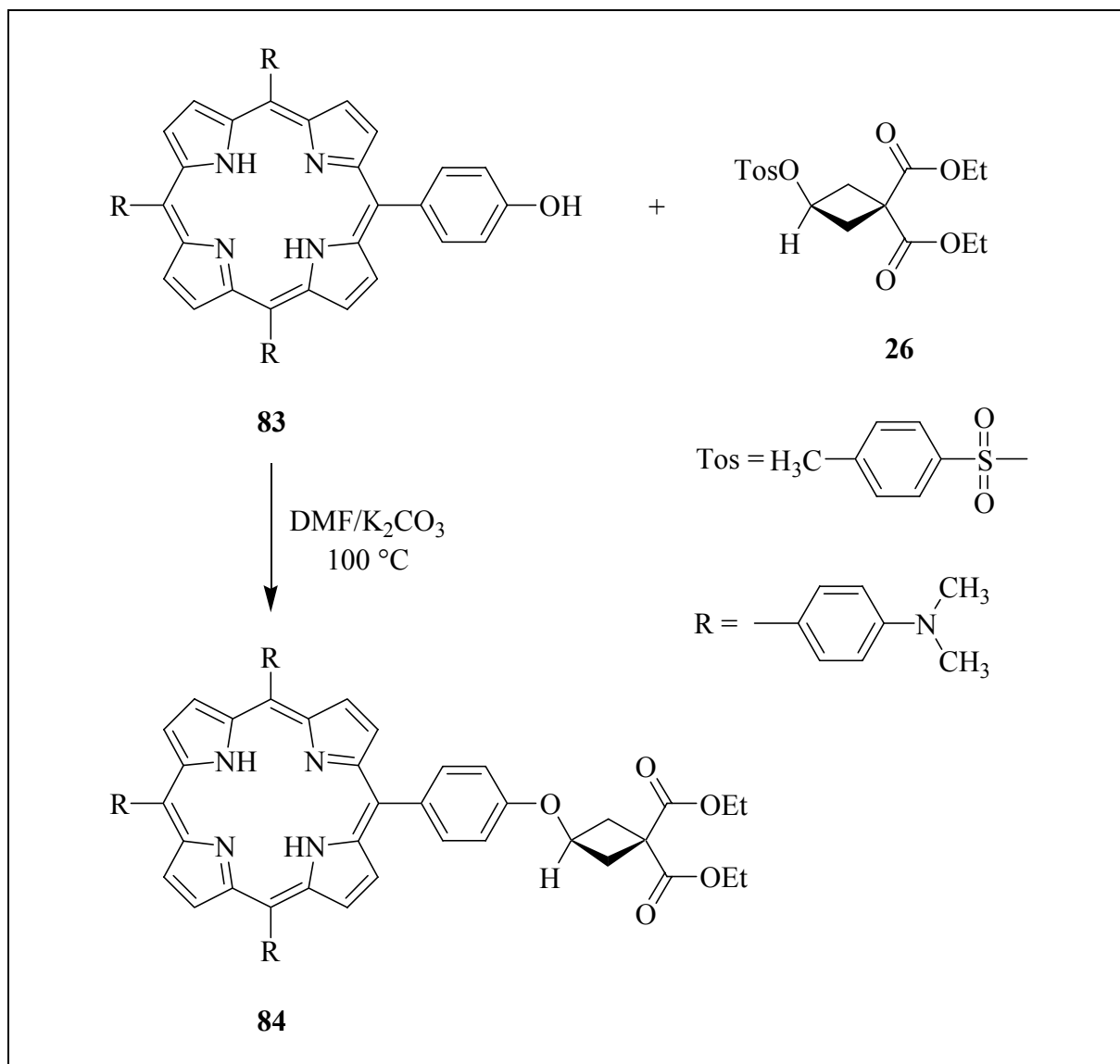


Abb. 56: Veretherung der Verbindung **83** mit dem Cyclobutan-Derivat **26**.

### 3.3.5.3 Quaternierung der Amine und Hydrolyse der Ethylester-Seitenketten

Um die Wasserlöslichkeit des Tetraarylporphyrins zu verbessern, werden die tertiären Amine von Verbindung **84** quaterniert. Dazu löst man das Porphyrin in Tetrahydrofuran und tropft eine Lösung von Methyljodid in Tetrahydrofuran zu. Nach Rühren der Reaktionsmischung bei Raumtemperatur und Abziehen des Lösungsmittels erhält man die quartären Ammoniumsalze mit Iodid als Gegenion. Dieses Zwischenprodukt wird allerdings nicht isoliert und charakterisiert, sondern im Anschluss weiter umgesetzt.

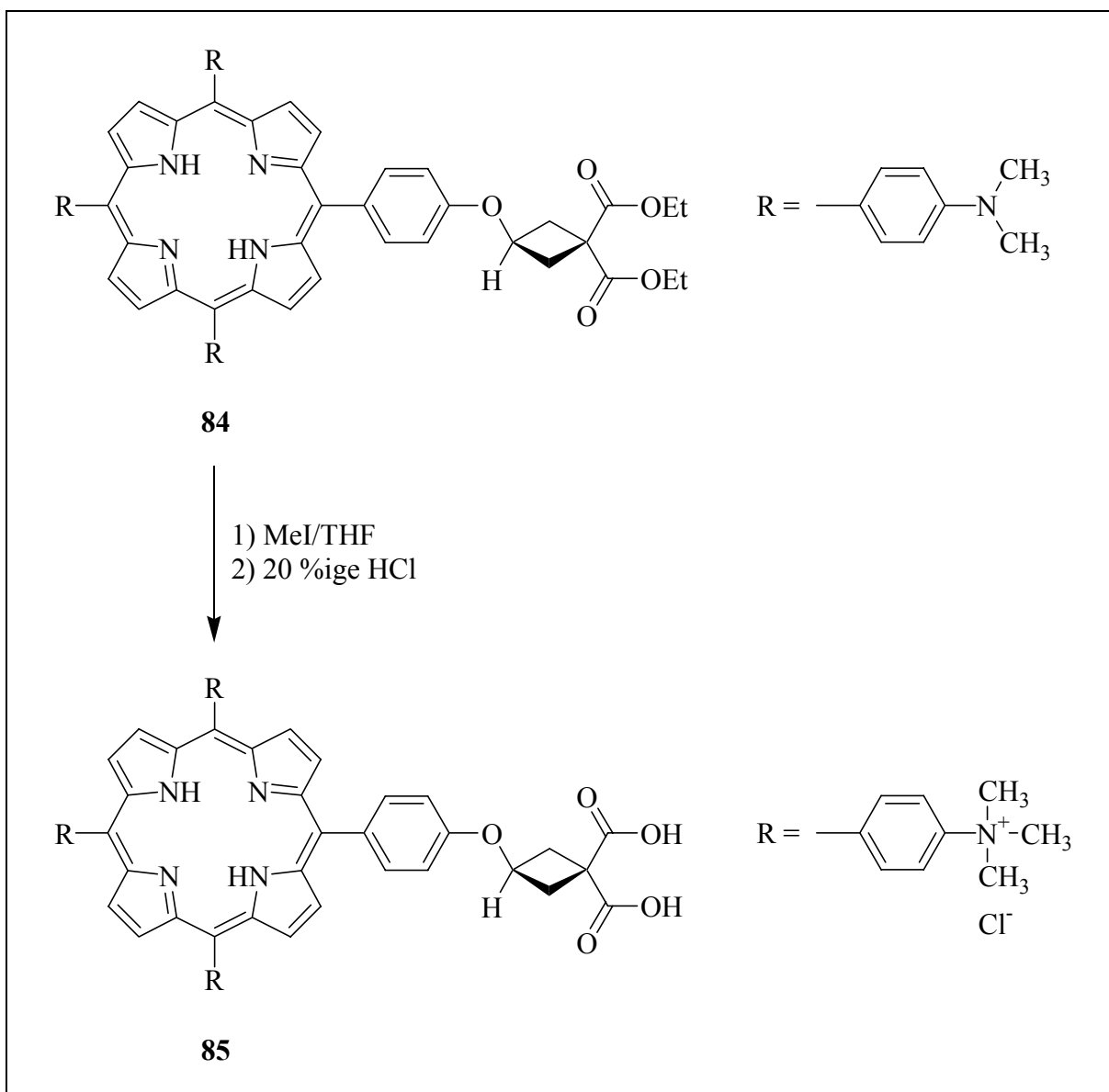


Abb. 57: Quaternierung der Aminogruppen von **84** und Verseifung der Ethylester-Seitenketten.

Die Hydrolyse der Ethylester-Seitenketten wird dabei nicht im Alkalischen, sondern im Säuren durchgeführt. Die Hydrolyse mit 20 %iger HCl hat den Vorteil, dass sich die Produkte durch Abziehen des Lösungsmittels isolieren lassen. Bei der oben angeführten alkalischen Verseifung mit anschließendem Ansäuern mit HCl ergibt sich das Problem der Abtrennung des entstehenden Porphyrinliganden von Kaliumchlorid aufgrund der guten Wasserlöslichkeit beider Verbindungen. Die Darstellung der Dicarbonsäure erfolgt durch Rühren des Porphyrindiester in 20 %iger wässriger HCl bei Raumtemperatur, wobei eine Grünfärbung der Lösung auftritt. Neben der Hydrolyse der Ethylester wird zugleich das Iodid gegen Chlorid als Gegenion substituiert. Nach zweitägigem Rühren bei Raumtemperatur zieht man das Lösungsmittel ab, trocknet eine Woche im Vakuumexsikkator über Kaliumhydroxid und erhält das Tetraarylporphyrin **85** mit quartären Ammoniumsubstituenten (Abb. 57).



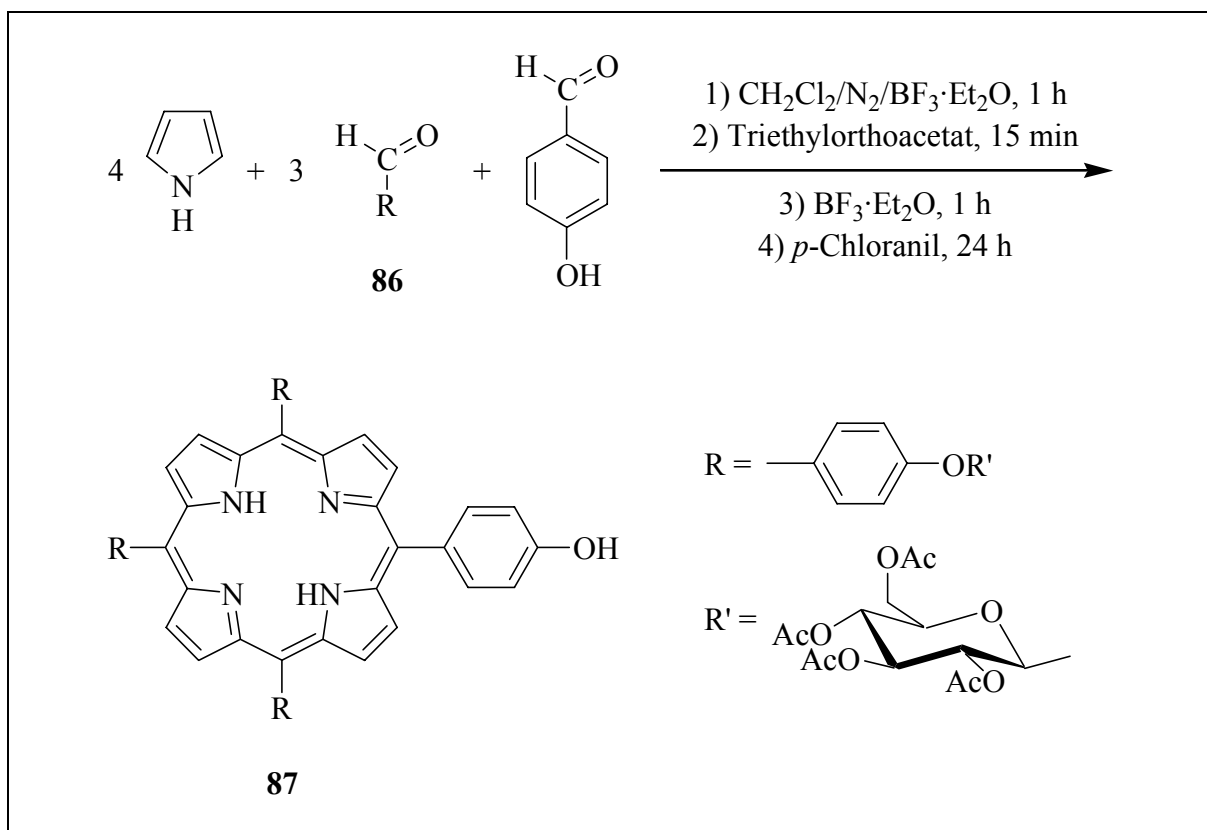


Abb. 59: Synthese des Tetraarylporphyrins **87** mit drei Glucosesubstituenten.

In weiterführenden Syntheseschritten sollte die freie Hydroxyfunktion mit dem Cyclobutanfragment verknüpft werden, um eine Komplexierung mit Platin(II)-Verbindungen zu ermöglichen. Im Anschluss daran sollten die Ethylester-Seitengruppen hydrolysiert und zugleich die Acetylschutzgruppen entfernt werden, wodurch die Wasserlöslichkeit deutlich gesteigert werden könnte.

Eine Anwendung des unter Kapitel 3.3.3.8 beschriebenen Verfahrens für die Veretherung ergab allerdings ein Produktgemisch, das sich nicht mehr in einzelne Verbindungen auftrennen und somit charakterisieren ließ. Aufgrund der hohen Temperatur kommt es vermutlich auch zu Zersetzungserscheinungen der Glucoseeinheiten. Eine Alternative ist die Synthese ausgehend von Verbindung **79**, bei der das Cyclobutanfragment bereits bei der Porphyrinsynthese in das Molekül eingebaut wird. Die drei Hydroxylgruppen könnten dann unter relativ milden Reaktionsbedingungen, wie oben beschrieben, mit  $\alpha$ -D-(+)-Acetobromglucose verethert werden.

### 3.4 Modell- und Ausgangskomplexe für weiterführende Syntheseschritte

In diesem Abschnitt wird die Darstellung der nichtporphyrinoiden Platin(II)-Komplexe zusammengefasst. Diese dienen zum einen als Ausgangskomplexe für weiterführende Syntheseschritte, zum anderen als Modellsysteme, um einen Vergleich der pharmakologischen In-vitro-Wirksamkeit zwischen Porphyrinplatin-Komplex und nichtporphyrinoidem Platinkomplex ziehen zu können, der wiederum Rückschlüsse auf den Einfluss des Porphyrins ermöglicht.

Eine Variation der Nichtabgangsgruppe fokussiert sich in der vorliegenden Arbeit auf Diamin- und ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan-Liganden. Diese haben sich in früheren Arbeiten durch ihre exzellente pharmakologische Wirksamkeit herauskristallisiert.<sup>[128, 163, 180]</sup>

#### 3.4.1 Darstellung des Diaminocyclohexan(dichloro)platin(II)-Ausgangskomplexes **88**

Für die Synthese des Vorläuferkomplexes wurde das käufliche ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan einer Komplexierung mit Platin unterzogen, da derartige Platinkomplexe bereits in früheren Untersuchungen gute zytostatische Wirkungen zeigten.<sup>[180]</sup> Die Darstellung des Diamin(dichloro)platin(II)-Komplexes verläuft dabei nach einem bereits bewährten Muster. Man löst das Diamin in Wasser, versetzt mit äquimolarer Menge Kaliumtetrachloroplatinat und stellt den pH auf einen Wert zwischen 5 und 6 ein. Der Reaktionsansatz wird unter pH-Kontrolle bei Raumtemperatur gerührt, wobei der ständig sinkende pH-Wert mit 0.1 N Natronlauge wieder auf pH 5 bis 6 zurückgestellt werden muss. Wenn der pH-Wert annähernd konstant bleibt, ist die Reaktion beendet und der ausgefallene Komplex **88** kann abfiltriert werden (Abb. 60).

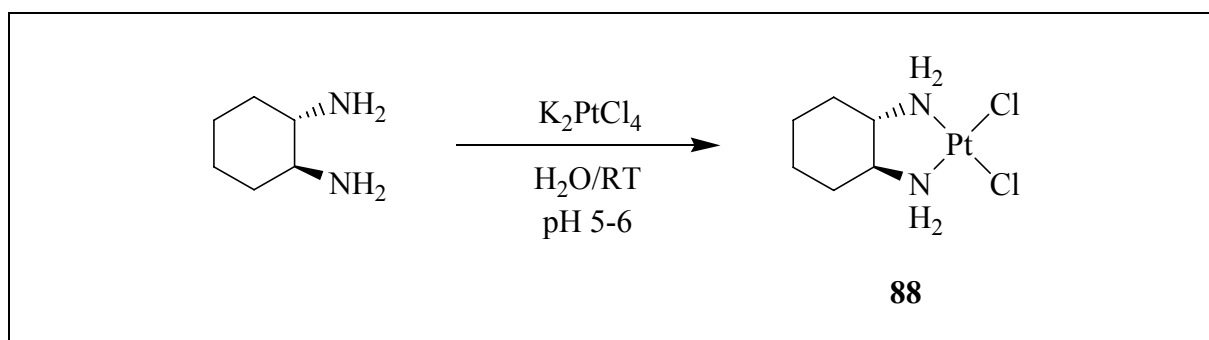
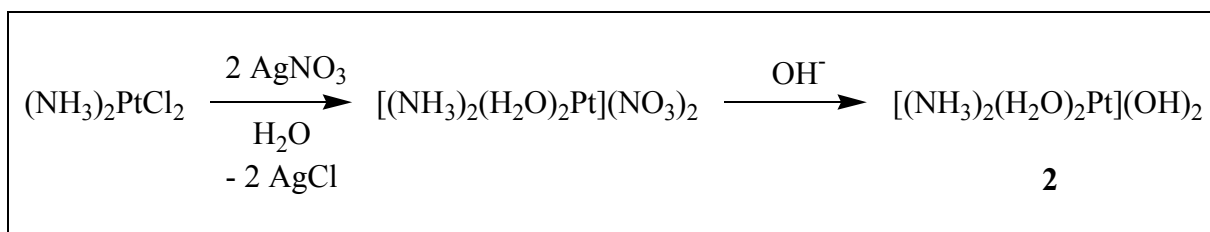


Abb. 60: Darstellung des Dichloroplatin(II)-Komplexes **88**.



### 3.4.2 Aktivierung von Cisplatin

Um das Diamminplatin(II)-Fragment in Komplexe mit entsprechenden Abgangsgruppen einbauen zu können, ist es notwendig, Cisplatin in ein aktiviertes Hydrolyseprodukt zu überführen.<sup>[181]</sup> Man rührt Cisplatin eine Woche lang unter Lichtausschluss mit zwei Moläquivalenten Silbernitrat in wässriger Lösung. Dabei werden die beiden Chlorid- durch Aqualiganden ersetzt. Silberchlorid fällt aus und Nitrationen sorgen für den Ladungsausgleich. Anschließend tauscht man die Nitrat- gegen Hydroxidionen aus, indem man über einen stark basischen Ionenaustauscher chromatographiert. Es bildet sich hierbei *cis*-Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid **2**, das man zur Komplexierung im Lösungsmittelgemisch Wasser/Ethanol (1:1) aufnimmt (Abb. 61).<sup>[126a]</sup> Der Diaminocyclohexan(dichloro)platin(II)-Komplex **88** wird auf analoge Weise aktiviert.



*Abb. 61: Aktivierung von Cisplatin.*

### 3.4.3 Diamminplatin(II)-Komplexe mit nichtporphyrinoiden Abgangsgruppen

### 3.4.3.1 Darstellung der Diamminplatin(II)-Komplexe mit nichtporphyrinoiden Abgangsgruppen

Um eine Komplexierung der beiden nichtporphyrinoiden 1,1-Cyclobutandicarboxylato-Liganden, die sich von 3-Chlor-1,1-cyclobutandicarbonsäure **9** und 3-Hydroxy-1,1-cyclobutandicarbonsäure **14** ableiten, mit dem wasserlöslichen *cis*-Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid **2** zu erreichen, müssen die Liganden in Wasser oder zumindest in einem mit Wasser mischbaren Solvens wie Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Aceton oder Dimethylformamid gelöst werden.

In diesem Fall werden die Liganden **9** und **14** in Wasser gelöst. Nach Zugabe einer äquimolaren Menge Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung wird die Reaktionslösung fünf Tage bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss gerührt. Das gebildete metallische Platin wird abfiltriert und das Lösungsmittel des Filtrats im Ölpumpenvakuum bis zur Trockne abdestilliert. Das gelbliche Rohprodukt wird zur Reinigung aus Wasser umkristallisiert. Dabei sollte

darauf geachtet werden, dass nicht erhitzt wird, da sonst eine Zersetzung des Komplexes stattfindet. Mit Hilfe dieser Methode konnten die zwei neuen Carboplatin-artigen Komplexe *cis*-Diammin(3-chlor-1,1-cyclobutandicarboxylato)platin(II) **89** und *cis*-Diammin(3-hydroxy-1,1-cyclobutandicarboxylato)platin(II) **90** synthetisiert werden (Abb. 62).

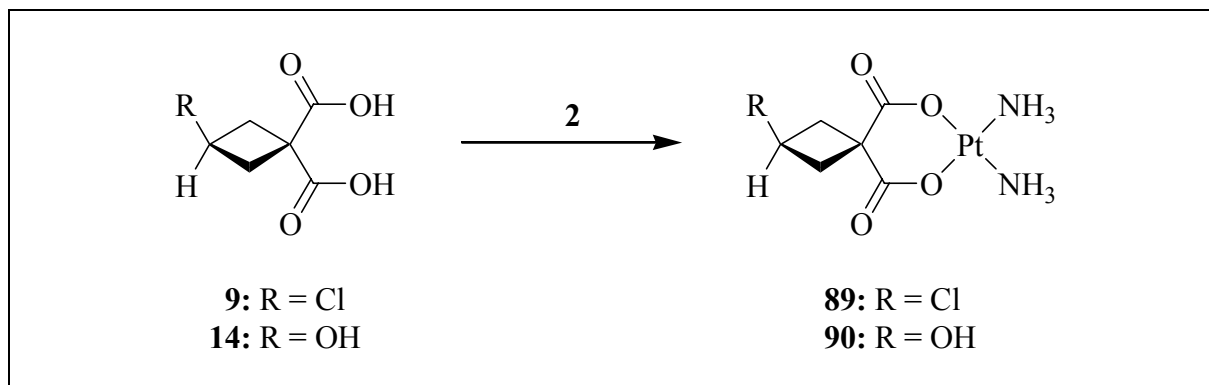


Abb. 62: Synthese der Carboplatin-artigen Komplexe **89** und **90**.

Die beiden Komplexe **89** und **90** können in Form von farblosen Kristallen isoliert werden. Die Wasserlöslichkeit beider Verbindungen liegt im Bereich von Carboplatin bei etwa  $18 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ . Es ist allerdings deutlich zu erkennen, dass der Hydroxy-Komplex **90**, wie zu erwarten, besser wasserlöslich ist als der entsprechende Chlor-Komplex **89**.

Vergleicht man die Synthesewege von Carboplatin und Komplex **90** hinsichtlich ihrer Wirtschaftlichkeit, so wird deutlich, dass die Verbindung **90** wesentlich aufwendiger herzustellen ist als Carboplatin. Während bei Carboplatin das Cyclobutandicarbonsäure-Fragment relativ einfach durch Kondensation von 1,3-Dibrompropan mit Malonsäurediethylester dargestellt werden kann,<sup>[182]</sup> erfolgt die Darstellung des Carboplatin-artigen Komplexes **90** über eine mehrstufige, aufwändige Synthese.

### 3.4.3.2 Molekülstruktur von *cis*-Diammin(3-hydroxy-1,1-cyclobutandicarboxylato)platin(II)

Von *cis*-Diammin(3-hydroxy-1,1-cyclobutandicarboxylato)platin(II) **90** konnten durch langsame Kristallisation für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle erhalten werden. Dazu wird **90** in Wasser gelöst und mit etwas Aceton überschichtet. Die klare Lösung lässt man im Dunkeln bei Raumtemperatur und geöffnetem Kolben stehen, sodass das Lösungsmittel langsam verdampfen kann. Dabei kristallisiert **90** in Form farbloser, plättchenförmiger Kristalle aus.

Das Ergebnis der Kristallstrukturanalyse ist in Abbildung 63 dargestellt. Dabei ist die im Rahmen der Messgenauigkeit quadratisch planare Koordination von Pt1 deutlich zu erkennen. Bei dem sechsgliedrigen Chelatring ergibt sich eine Wannenkonformation, da das C2-Atom und auch das Pt1-Atom aus der Ebene O1-C1-C3-O4 in gleicher Richtung herausgeklappt sind. Weiterhin ist anzumerken, dass der Cyclobutanring nicht planar, sondern verdrillt vorliegt und die Hydroxylgruppe in äquatorialer Position angeordnet ist. Der Torsionswinkel C6-C2-C4-C5 von  $20.1(7)^\circ$  (Tabelle 1) verdeutlicht dies. Die wichtigsten Bindungsparameter sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Ausgewählte Strukturdaten von *cis*-Diammin(3-hydroxy-1,1-cyclobutandicarboxylato)platin(II) **90**.

Bindungsabstände [Å]:		Bindungswinkel [°]:	
Pt1 – O1	2.013(6)	O1 – Pt1 – O4	92.4(2)
Pt1 – O4	2.023(5)	O1 – Pt1 – N1	87.2(3)
Pt1 – N1	2.026(6)	O1 – Pt1 – N2	175.2(2)
Pt1 – N2	2.031(9)	O4 – Pt1 – N1	177.6(2)
O1 – C1	1.295(10)	O4 – Pt1 – N2	88.9(3)
O2 – C1	1.245(11)	N1 – Pt1 – N2	91.4(3)
O3 – C3	1.231(10)	Pt1 – O1 – C1	124.1(5)
O4 – C3	1.279(13)	Pt1 – O4 – C3	123.2(6)
O5 – C5	1.411(16)	C2 – C4 – C5	86.8(7)
Torsionswinkel [°]:		Wasserstoffbrückenbindungen:	
O4 – Pt1 – O1 – C1	-21.8(6)	D – H...A; d (H...A) [Å]; < DHA [°]	
N1 – Pt1 – O1 – C1	160.6(6)	N1 – H1A ... O3;	1.9908; 163.33
O1 – Pt1 – O4 – C3	17.0(6)	N1 – H1B ... O1;	2.1888; 146.77
N2 – Pt1 – O4 – C3	-167.6(6)	N1 – H1C ... O4;	2.5267; 170.05
Pt1 – O1 – C1 – C2	-10.7(10)	N2 – H2A ... O2;	2.0600; 169.09
Pt1 – O4 – C3 – C2	18.9(9)	N2 – H2B ... O2;	1.9959; 171.74
C6 – C2 – C4 – C5	20.1(7)	N2 – H2C ... O5;	2.5110; 142.07

Bei Betrachtung der Wasserstoffbrückenbindungen wird deutlich, dass die Moleküle im Kristall in Ketten angeordnet sind. Die Wasserstoffatome der NH<sub>3</sub>-Gruppen verbinden die Moleküle über die Carboxylat-Sauerstoffatome durch Wasserstoffbrückenbindungen. Die angegebenen Bindungslängen und -winkel entsprechen den Werten von Carboplatin.<sup>[137]</sup> Wie bei Carboplatin zeigt ein Kohlenstoffatom des Cyclobutanrings, das C5-Atom, eine ausgeprägte thermische Bewegung. Dies kann als dynamische Faltung des Cyclobutanrings interpretiert werden. Als Konsequenz unterliegt der Cyclobutanring bei Raumtemperatur einer dynami-

schen Inversion zwischen zwei Konformationen. Bei den Bindungslängen wird ersichtlich, dass die C-O-Bindungen des Chelatrings um etwa 50 pm länger sind als die zu O2 und O3 und somit mehr Einfachbindungscharakter haben. Beide liegen innerhalb des charakteristischen Bereichs für C-O-Doppelbindungen. Die C5-O5-Bindungslänge von 1.411 Å befindet sich in der Größenordnung einer C-O-Einfachbindung.

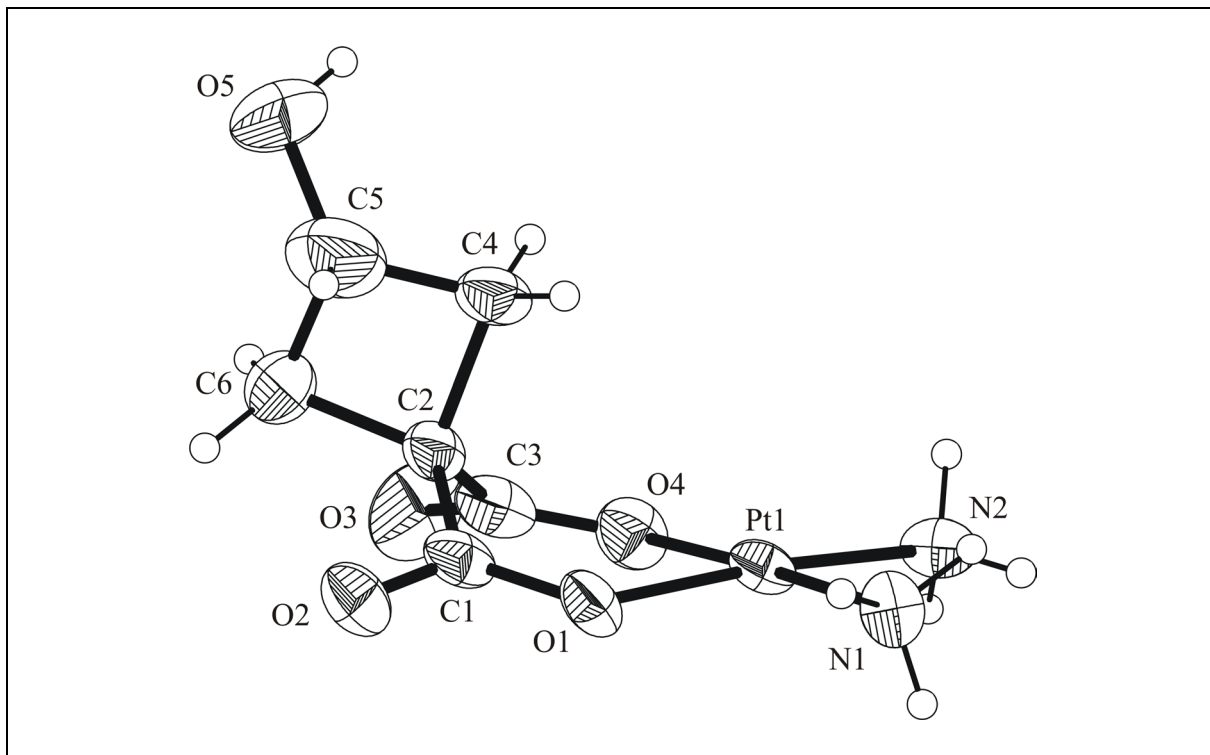


Abb. 63: Molekülstruktur von cis-Diammin(3-hydroxy-1,1-cyclobutandicarboxylato)platin(II) **90**.

### 3.4.4 Diaminplatin(II)-Komplexe mit nichtporphyrinoiden Abgangsgruppen

#### 3.4.4.1 Darstellung der Diaminplatin(II)-Komplexe mit nichtporphyrinoiden Abgangsgruppen

Für die Darstellung von Diaminplatin(II)-Komplexen mit nichtporphyrinoiden Abgangsgruppen ist eine direkte Umsetzung der Cyclobutandicarboxylato-Liganden mit ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(dichloro)platin(II) **88** nicht möglich. Auch hier ist es, wie bereits im Falle von Cisplatin, notwendig, den Dichloroplatin(II)-Komplex **88** durch einwöchige Umsetzung mit AgNO<sub>3</sub> in ein aktiviertes Hydrolyseprodukt zu überführen. Durch Chromatographie über einen stark basischen Ionenaustauscher ersetzt man schließlich die Nitrationen durch Hydroxidionen. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man einen glasartigen Rückstand, der sich im Dunkeln bei -20 °C über mehrere Wochen ohne Zersetzungserscheinungen lagern

lässt. Kurz vor der Komplexbildung nimmt man den Rückstand im Lösungsmittelgemisch Wasser/Ethanol (1:1) auf. Bei Graufärbung durch elementares Platin wird die Lösung des aktivierten Komplexes über ein Membranfilter filtriert (Abb. 64).

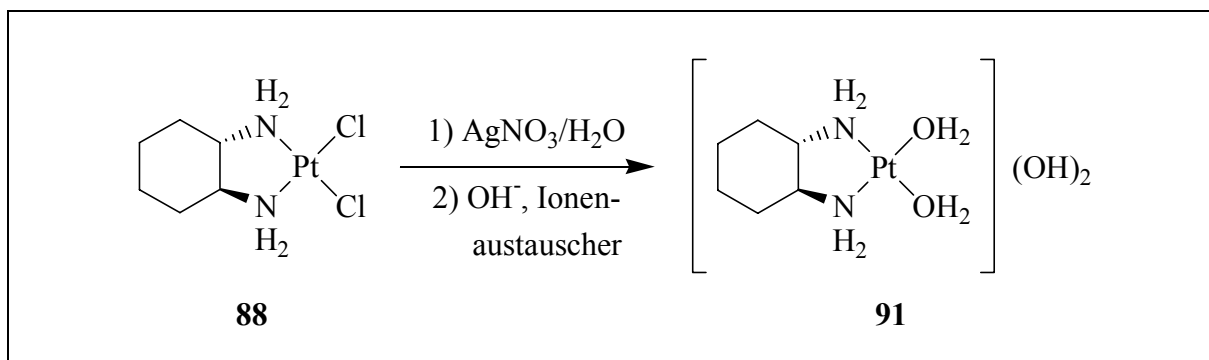


Abb. 64: Aktivierung von Diaminocyclohexan(dichloro)platin(II) **88**.

Diese aktivierte Spezies wird mit den in Wasser gelösten Cyclobutandicarboxylato-Liganden **9**, **14** und 1,1-Cyclobutandicarbonsäure umgesetzt. Anschließend wird fünf Tage bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss gerührt. Das gebildete metallische Platin wird über ein Membranfilter abfiltriert und das Lösungsmittel des Filtrats im Ölpumpenvakuum bis zur Trockne abdestilliert, wobei nicht zu stark erhitzt werden sollte, da sonst eine Zersetzung des Komplexes stattfindet. Die Reinigung des gelblichen Rohprodukts erfolgt durch Umkristallisation bei Raumtemperatur aus Wasser, wobei farblose Kristallnadeln von den Komplexen **92** bis **94** erhalten werden können (Abb. 65).

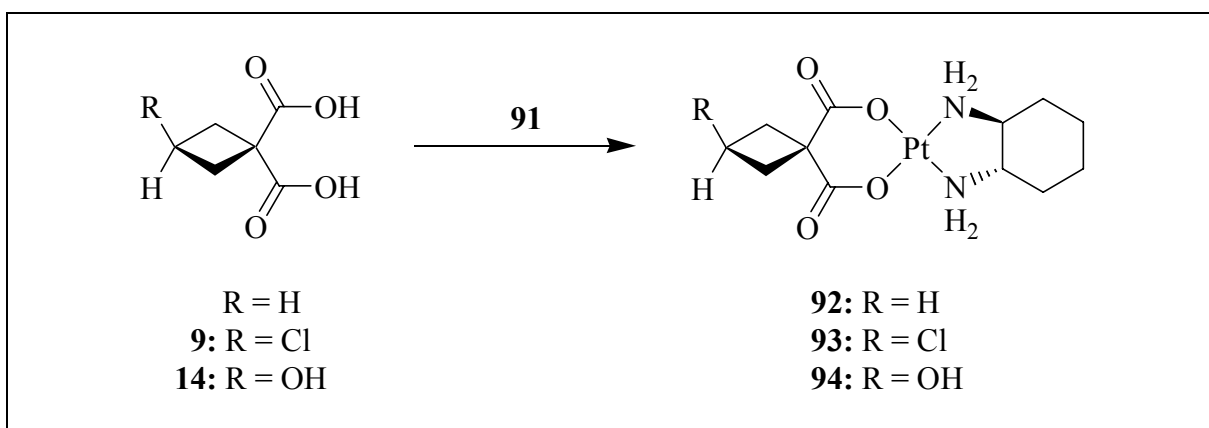


Abb. 65: Synthese der Carboplatin-artigen Komplexe **92-94**.

### 3.4.4.2 Molekülstruktur von ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(3-hydroxy-1,1-cyclobutandicarboxylato)platin(II)

Durch langsame Kristallisation konnten von Komplex **94** für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle erhalten werden. Dazu löst man die Verbindung **94** in Wasser und lässt die klare Lösung im Dunkeln bei Raumtemperatur und geöffnetem Kolben stehen, um ein langsames Verdampfen des Lösungsmittels zu gewährleisten.

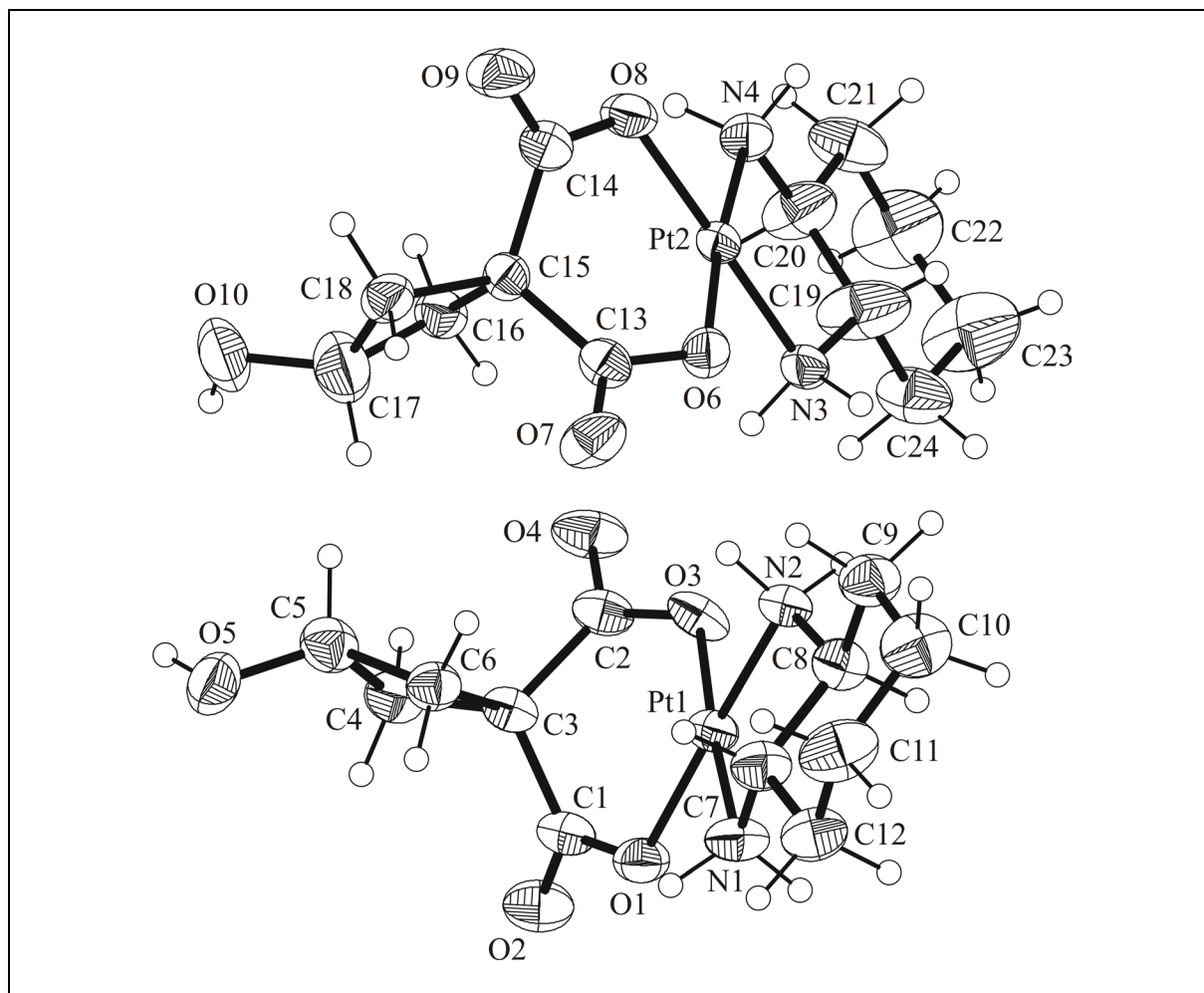


Abb. 66: Molekülstruktur des Diaminplatin(II)-Komplexes **94**.

Die Röntgenstrukturanalyse der erhaltenen farblosen Kristallnadeln zeigt, wie zu erwarten, dass die vermessenen Kristalle aus einer 1:1-Mischung der beiden Diastereomeren aufgebaut sind. Dieser Befund ergibt sich aus der Verwendung des Racemats ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan für die Komplexbildung bei der Synthese des Vorläuferkomplexes **88** unter Berücksichtigung der räumlichen Anordnung der OH-Gruppe am Cyclobutanring. Das Ergebnis der röntgendiffraktometrischen Untersuchungen ist in Abbildung 66 dargestellt.

Wie bei der Molekülstruktur des Carboplatin-artigen Komplexes **90** ist auch hier die quadratisch planare Koordination von Pt1 bzw. Pt2 deutlich zu erkennen. Der sechsgliedrige Chelatring liegt ebenfalls in der Wannenkonformation vor, da das C3-Atom und auch das Pt1-Atom aus der Ebene O1-C1-C2-O3 in gleicher Richtung herausgeklappt sind. Der Torsionswinkel C6-C3-C4-C5 von  $12.6(5)^\circ$  (Tabelle 2) illustriert die Verdrillung des Cyclobutanrings, wobei die Hydroxylgruppe in äquatorialer Position angeordnet ist. Eine Zusammenfassung der wichtigsten Bindungsparameter findet sich in Tabelle 2. Die Strukturdaten des zweiten Diastereomers entsprechen innerhalb der Messgenauigkeit den angegebenen Werten.

Tabelle 2: Ausgewählte Strukturdaten des Diamminplatin(II)-Komplexes **94**.

Bindungsabstände [Å]:		Bindungswinkel [°]:	
Pt1 – O1	2.033(5)	O1 – Pt1 – O3	88.99(19)
Pt1 – O3	2.025(5)	O1 – Pt1 – N1	94.5(2)
Pt1 – N1	2.041(5)	O1 – Pt1 – N2	178.08(18)
Pt1 – N2	2.027(6)	O3 – Pt1 – N1	176.1(3)
O1 – C1	1.304(8)	O3 – Pt1 – N2	92.9(2)
O2 – C1	1.224(9)	N1 – Pt1 – N2	83.6(2)
O4 – C2	1.224(7)	Pt1 – O1 – C1	120.6(4)
O3 – C2	1.304(9)	Pt1 – O3 – C2	121.5(4)
O5 – C5	1.403(9)	C3 – C4 – C5	90.1(5)
Torsionswinkel [°]:		Wasserstoffbrückenbindungen:	
O3 – Pt1 – O1 – C1	-29.7(5)	D – H...A; d (H...A) [Å]; < DHA [°]	
N1 – Pt1 – O1 – C1	152.2(5)	N1 – H1A ... O12;	2.0186; 168.72
O1 – Pt1 – O3 – C2	43.5(5)	N2 – H2A ... O11;	2.0541; 172.33
N2 – Pt1 – O3 – C2	-136.8(5)	N2 – H2B ... O6;	2.4749; 122.72
Pt1 – O1 – C1 – C3	-15.9(7)	N2 – H2B ... O7;	2.0501; 176.39
Pt1 – O3 – C2 – C3	-8.9(7)	N3 – H3B ... O3;	2.4332; 131.12
C6 – C3 – C4 – C5	12.6(5)	N3 – H3B ... O4;	2.3108; 167.98

In Analogie zu den Strukturdaten des Diamminplatin(II)-Komplexes **90** sind auch bei Verbindung **94** die C-O-Bindungen des Chelatrings um etwa 80 pm länger als die zu O2 und O4 und besitzen somit mehr Einfachbindungscharakter. Beide Bindungslängen liegen jedoch innerhalb des charakteristischen Bereiches für C-O-Doppelbindungen. In Abbildung 66 ist auch die Sesselkonformation des Cyclohexanrings sehr schön zu beobachten, wobei die Aminosubstituenten jeweils in der energetisch günstigeren diäquatorialen Stellung angeordnet sind, da in diesem Fall keine 1,3-Wechselwirkung auftreten kann.

## 3.5 Synthese von Porphyrinplatin(II)-Komplexen

### 3.5.1 Diamminplatin(II)-Komplexe mit Tetraarylporphyrinen als Abgangsgruppen

#### 3.5.1.1 Diamminplatin(II)-Komplexe mit Polyethylenglykol-Seitenketten

Um den Einfluss der Seitenketten der Tetraarylporphyrine auf das Löslichkeitsverhalten und die pharmakologische Wirksamkeit von Porphyrinplatin-Komplexen in einer abgestuften Serie zu untersuchen, werden die Porphyrinliganden **69** bis **77** mit Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid komplexiert (Abb. 67, 68).

Dazu werden die Porphyrinliganden **69** bis **72** sowie **76** und **77** in Ethanol, die Verbindungen **73** bis **75** in Wasser aufgenommen und mit einer äquimolaren Menge *cis*-Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid **2** in 50 %iger ethanolischer Lösung versetzt. Anschließend rührt man mehrere Stunden bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss, wobei die Komplexe **95** bis **97** sowie **102** ausfallen und nach Abfiltrieren über ein Membranfilter durch Waschen mit Wasser und Ethanol gereinigt werden. Die Komplexe **98** bis **101** und **103**, die aus der Reaktionslösung nicht ausfallen, können durch Entfernen des Solvens und Extraktion mit Methylenchlorid und Wasser gereinigt und isoliert werden. Bei der Reinigung der Komplexe wäscht man zur Abtrennung von nicht umgesetzten Edukten zum einen mit Wasser, um überschüssiges *cis*-Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid **2** zu entfernen, und zum anderen mit Lösungsmitteln, in denen der Ligand, nicht aber der Komplex löslich ist.

Um eine möglichst hohe Produktausbeute zu erzielen, ist auf die richtigen Mengenverhältnisse des Lösungsmittelgemischs zu achten. So wurde im Falle von **69** Methylenchlorid zur Verbesserung der Löslichkeit des Liganden zugesetzt. Verwendet man zu viel Lösungsmittel, so bleibt ein Teil des Komplexes in Lösung bzw. der Komplex fällt nicht aus, was zu einer Verminderung der Ausbeute führen würde. Andererseits darf man auch nicht zu wenig Lösungsmittel verwenden, da sonst bei Zugabe der wässrigen Platinlösung **2** die Liganden **69** bis **72** sowie **76** und **77**, die in Wasser unlöslich sind, wieder ausfallen.



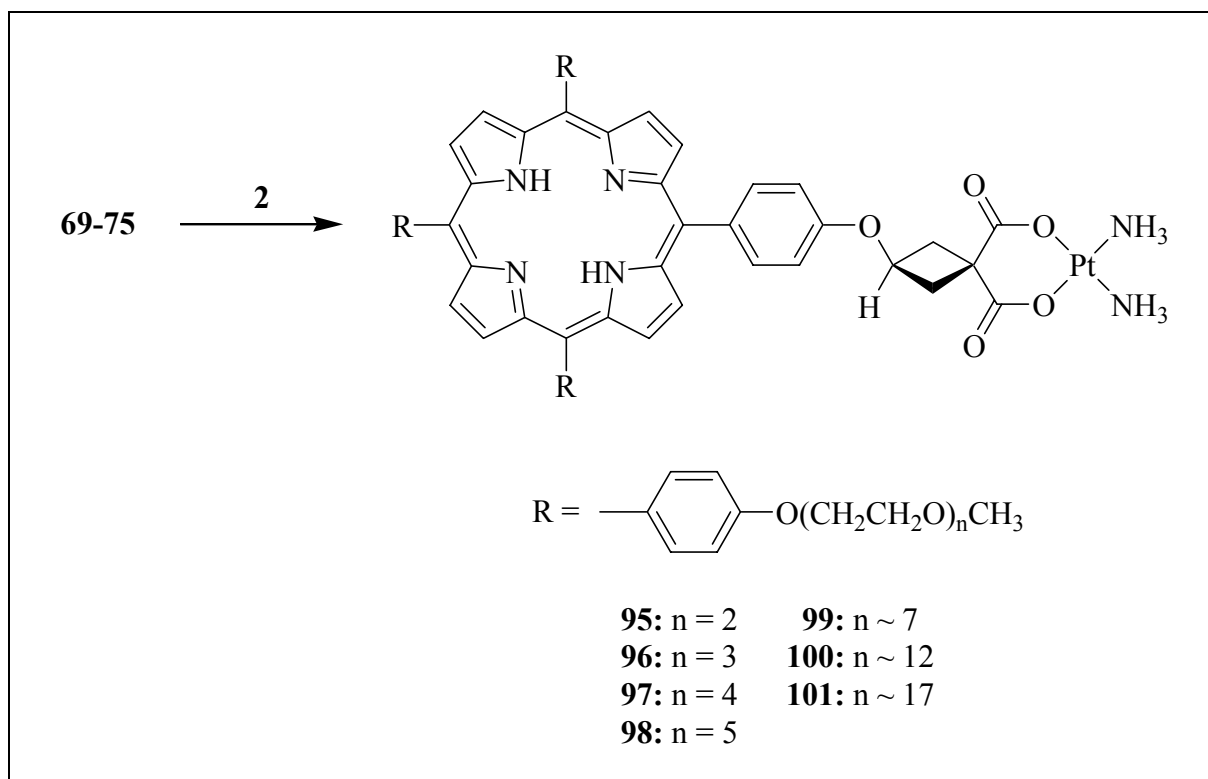


Abb. 67: Synthese der Diamminetetraarylporphyrinplatin(II)-Komplexe **95-101**.

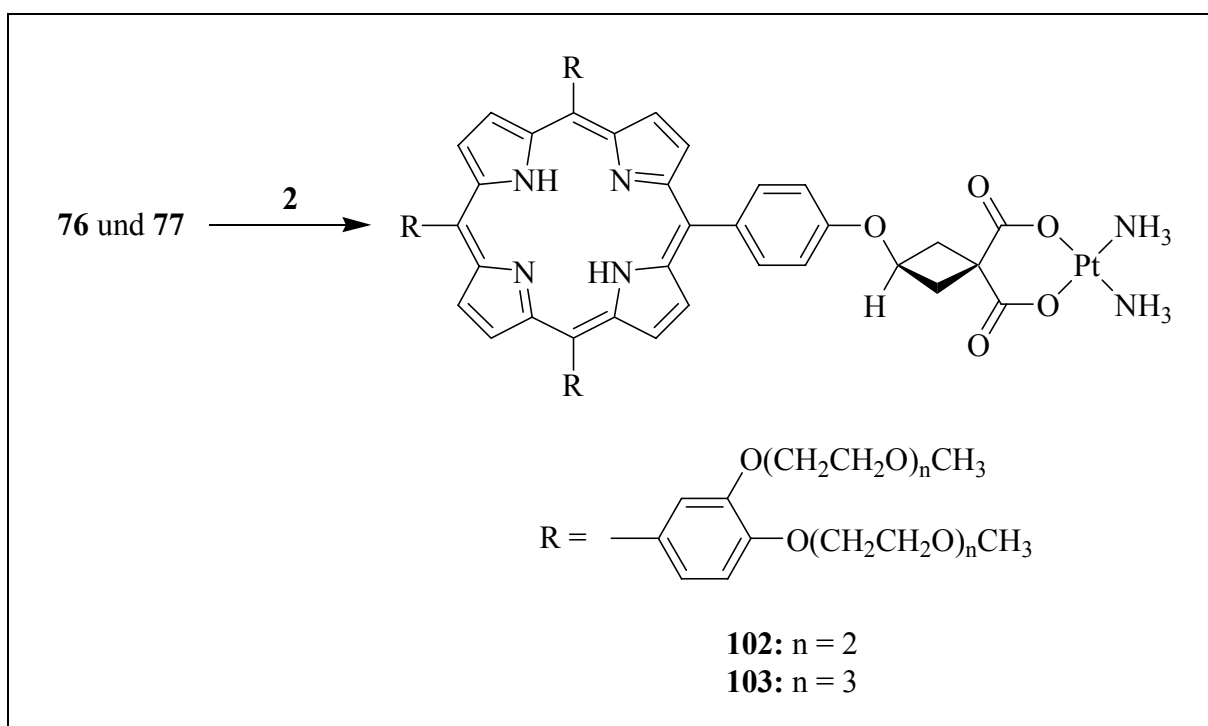


Abb. 68: Synthese der Diamminetetraarylporphyrinplatin(II)-Komplexe **102 und 103**.

### 3.5.1.2 Diamminplatin(II)-Komplexe mit Hydroxylgruppen

Die Komplexierung der Porphyrinliganden mit Hydroxylgruppen **81** und **82** erfolgt analog zu den Liganden **69** bis **77**. Dazu werden die Liganden **81** und **82** in Ethanol gelöst und mit einer äquimolaren Menge *cis*-Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid **2** in 50 %iger ethanolischer Lösung versetzt. Um eine klare Lösung der Liganden herzustellen, lässt man diese vor der Komplexierung über Nacht im Lösungsmittel rühren und bestrahlt im Ultraschallbad. Bei Verbindung **81** muss Methylenchlorid zur vollständigen Lösung zugesetzt werden. Nach siebentägigem Rühren bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss wird das Lösungsmittel weitestgehend abgezogen, der Rückstand in Wasser suspendiert und der Feststoff über ein Membranfilter abfiltriert (Abb. 69).

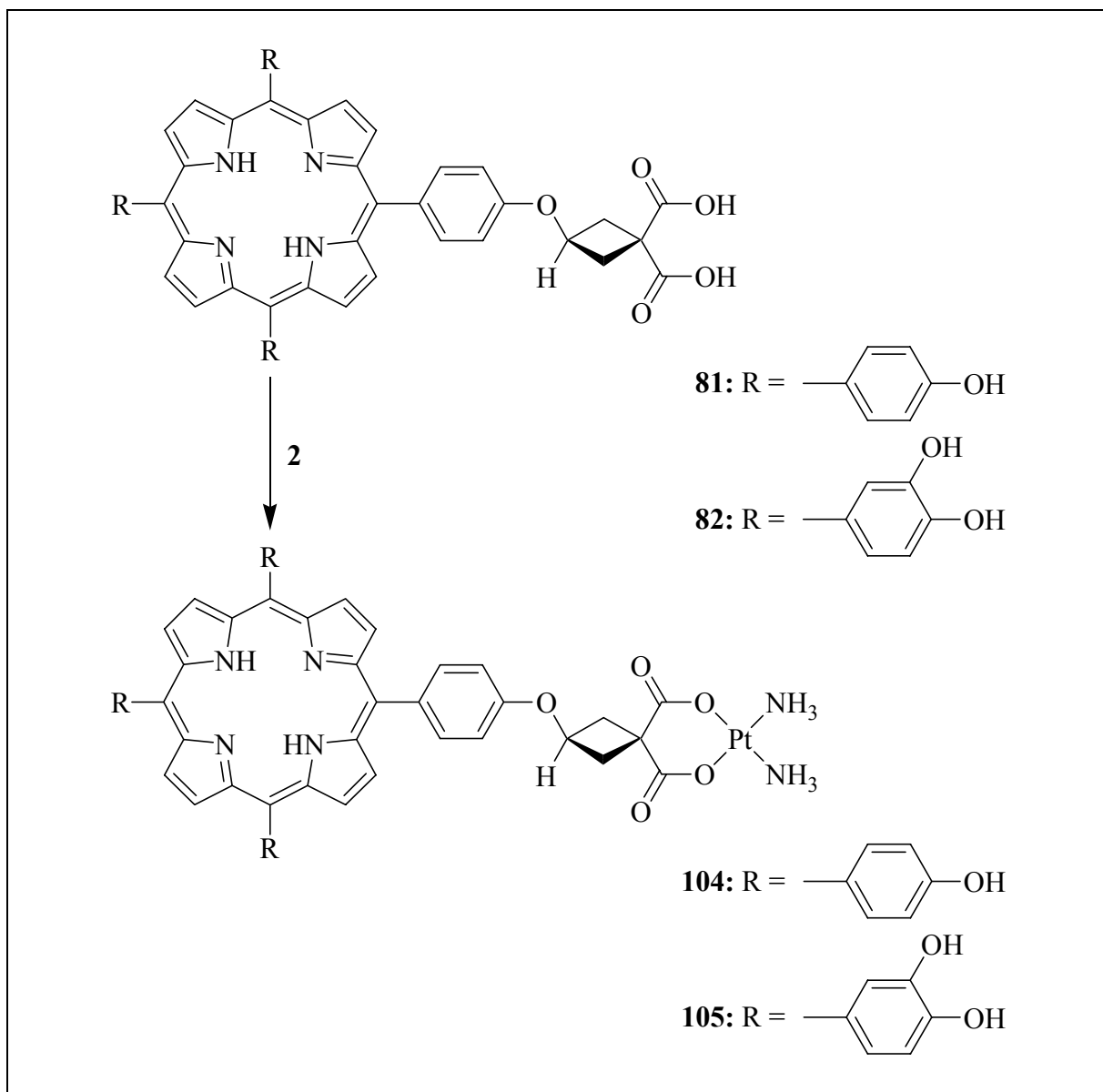


Abb. 69: Darstellung der Diamminplatin(II)-Komplexe **104** und **105**.

Die Komplexe mit Hydroxylgruppen **104** und **105** zeigen im feuchten Zustand in Ethanol eine gute Löslichkeit. Nach dem Trocknen im Ölpumpenvakuum verlieren die Komplexe **104** und **105** jedoch diese Eigenschaft.

### 3.5.1.3 Komplexierung des Tetraarylporphyrin-Liganden mit Ammoniumsubstituenten mit Cisplatin

Die Komplexierung des Porphyrindicarbonsäureliganden **85** erfolgt in Analogie zu dem in Kapitel 3.5.1.2 beschriebenen Verfahren. Dazu wird der Ligand **85** in Ethanol gelöst und mit einer äquimolaren Menge *cis*-Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid **2** in 50 %iger ethanolischer Lösung versetzt. Nach einer Reaktionsdauer von sieben Tagen wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Wasser suspendiert und abfiltriert (Abb. 70).

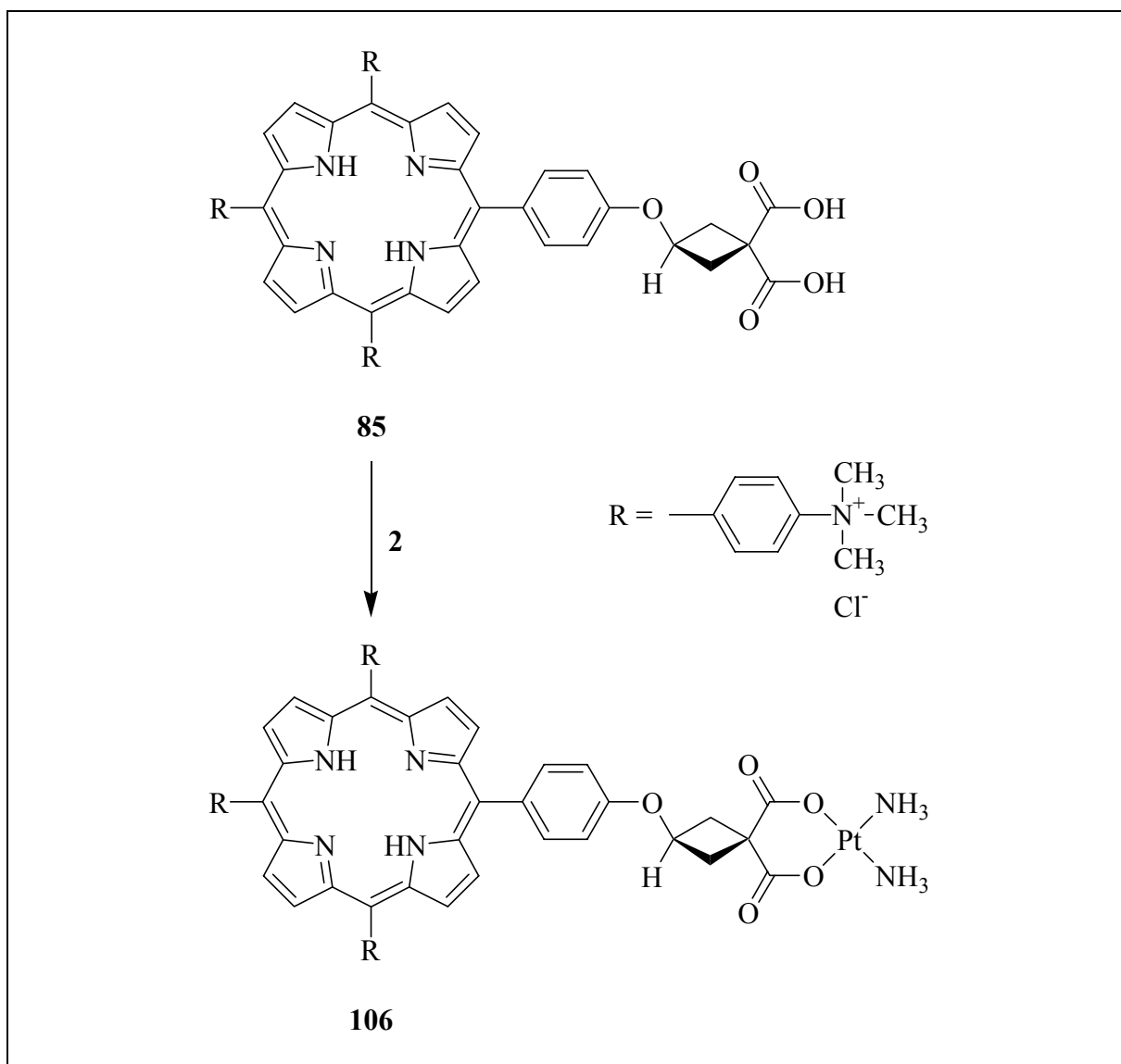


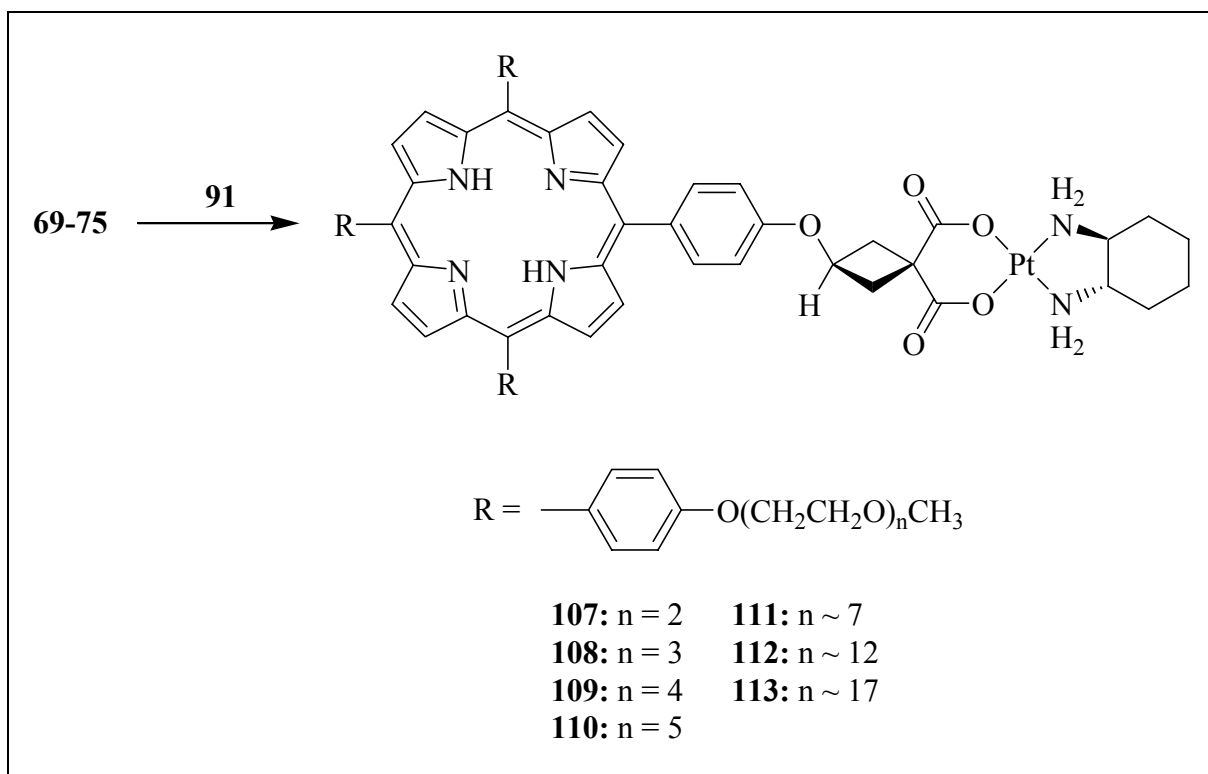
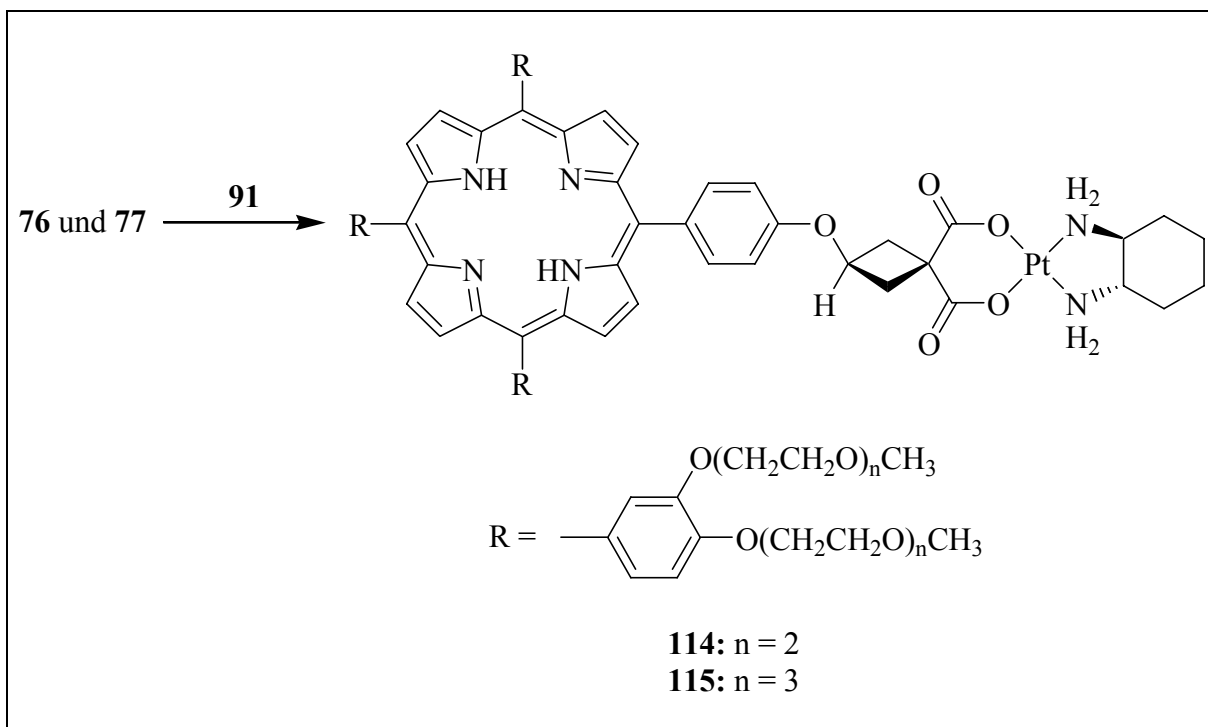
Abb. 70: Komplexierung des Tetraarylporphyrinliganden **85** mit *cis*-Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid **2**.

### 3.5.2 Diaminplatin(II)-Komplexe mit Tetraarylporphyrinen als Abgangsgruppen

#### 3.5.2.1 Diaminplatin(II)-Komplexe mit Polyethylenglykol-Seitenketten

Für die Einführung von Porphyrinen als Dicarboxylato-Abgangsgruppen in Diamino(dichloro)platin(II)-Komplexe ist eine direkte Umsetzung dieser Verbindungen mit den Porphyrinliganden nicht möglich. Auch hier ist es, wie bereits im Falle von Cisplatin beschrieben, notwendig, den Dichloroplatin(II)-Komplex **88** durch einwöchige Umsetzung mit AgNO<sub>3</sub> in ein aktiviertes Hydrolyseprodukt zu überführen. Durch Chromatographie über einen stark basischen Ionenaustauscher ersetzt man schließlich die Nitrationen durch Hydroxidionen. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man einen glasartigen Rückstand, der sich im Dunkeln bei -20 °C über mehrere Wochen ohne Zersetzungserscheinungen lagern lässt. Dabei entsteht der in Kapitel 3.4.4.1 beschriebene ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Komplex **91**. Kurz vor der Komplexierung nimmt man den Rückstand im Lösungsmittelgemisch Wasser/Ethanol (1:1) auf. Bei Graufärbung durch elementares Platin wird die Lösung des aktivierten Komplexes über ein Membranfilter filtriert.

Bei der Komplexierung werden die Porphyrinliganden **69** bis **72** sowie **76** und **77** in Ethanol, die Verbindungen **73** bis **75** in Wasser aufgenommen und mit einer äquimolaren Menge ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid **91** in 50 %iger ethanolischer Lösung versetzt (Abb. 71, 72). Im Falle des Porphyrinliganden **69** empfiehlt sich die Zugabe von Methylenchlorid zur Verbesserung der Löslichkeit. Nach mehrtägigem Rühren bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss fallen die Komplexe **107** bis **110** sowie **114** aus. Diese können durch Abfiltrieren und Waschen mit Wasser und Ethanol zur Abtrennung von nichtumgesetzten Edukten gereinigt werden. Die Komplexe **111** bis **113** und **115**, die aus der Reaktionslösung nicht ausfallen, können durch Entfernen des Solvens und Extraktion mit Methylenchlorid und Wasser gereinigt und isoliert werden.


 Abb. 71: Synthese der Diamintetraarylporphyrinplatin(II)-Komplexe **107-113**.

 Abb. 72: Synthese der Diamintetraarylporphyrinplatin(II)-Komplexe **114 und 115**.

### 3.5.2.2 Diaminplatin(II)-Komplexe mit Hydroxylgruppen

Die Diaminocyclohexanplatin(II)-Komplexe **116** und **117** gewinnt man durch Umsetzung von ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid **91** mit den Porphyrinliganden **81** und **82** (Abb. 73). Um überschüssige Edukte zu entfernen, wird der ausgefallene Komplex **117** mit Wasser und Ethanol gewaschen. Die Reinigung von Verbindung **116**, die aus der Reaktionslösung nicht ausfällt, erfolgt durch Abdestillieren des Lösungsmittels und Waschen des Rückstandes mit Wasser. In diesem Falle eignet sich Ethanol nicht als Waschflüssigkeit, da der entstehende Komplex in Ethanol löslich ist.

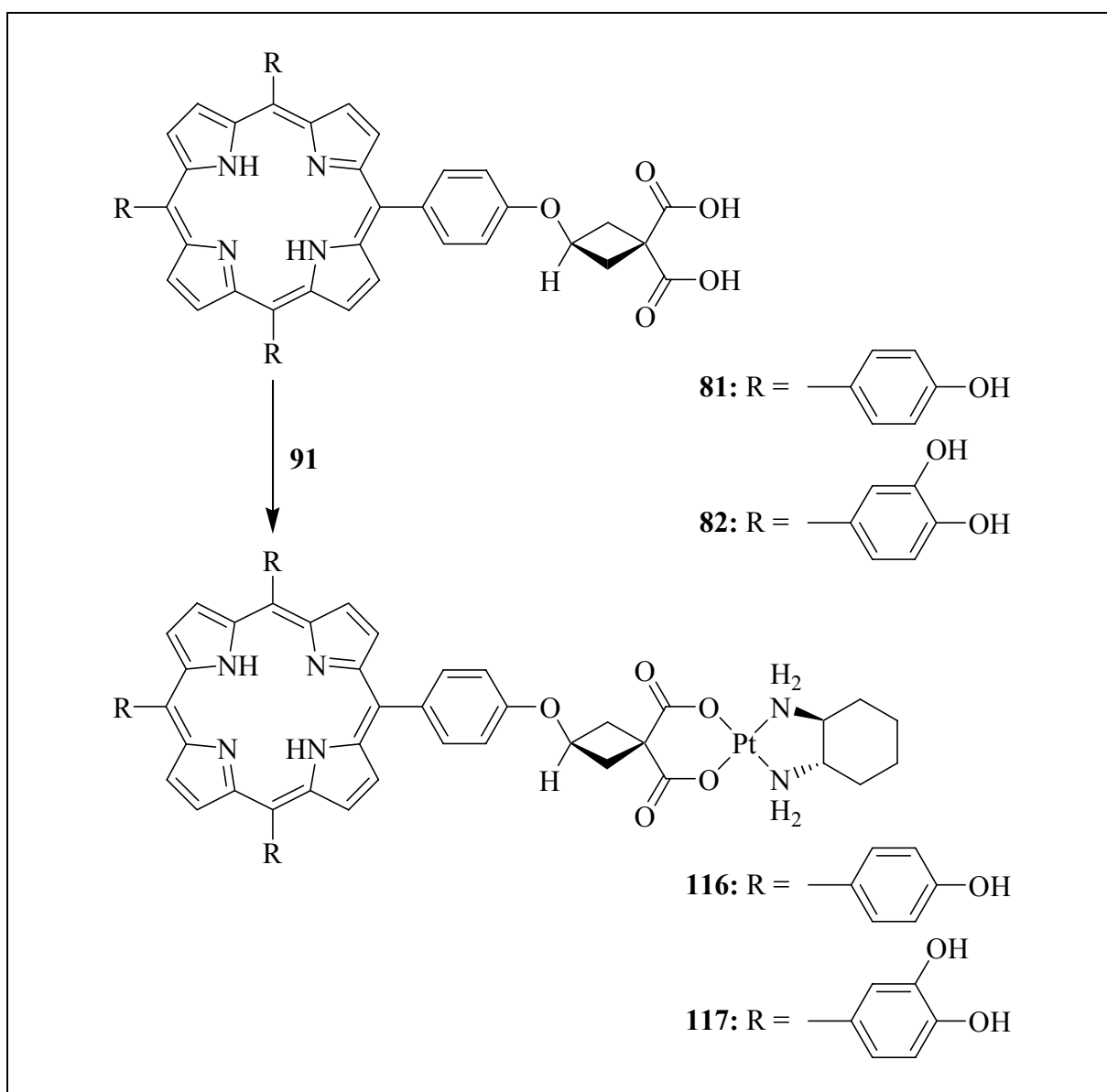


Abb. 73: Darstellung der Diaminplatin(II)-Komplexe **116** und **117**.

### 3.5.2.3 Komplexierung des Tetraarylporphyrin-Liganden mit Ammoniumsubstituenten mit *trans*-Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid

Der aktivierte Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-Komplex **91** kann, wie in Abschnitt 3.5.2.1 beschrieben, mit dem in Ethanol gelösten Porphyrinliganden **85** umgesetzt werden. Nach Einengen der Reaktionslösung fällt der Tetraarylporphyrinplatin(II)-Komplex **118** aus und kann abfiltriert werden. Zur weiteren Reinigung wird der Komplex mit Wasser gewaschen (Abb. 74).

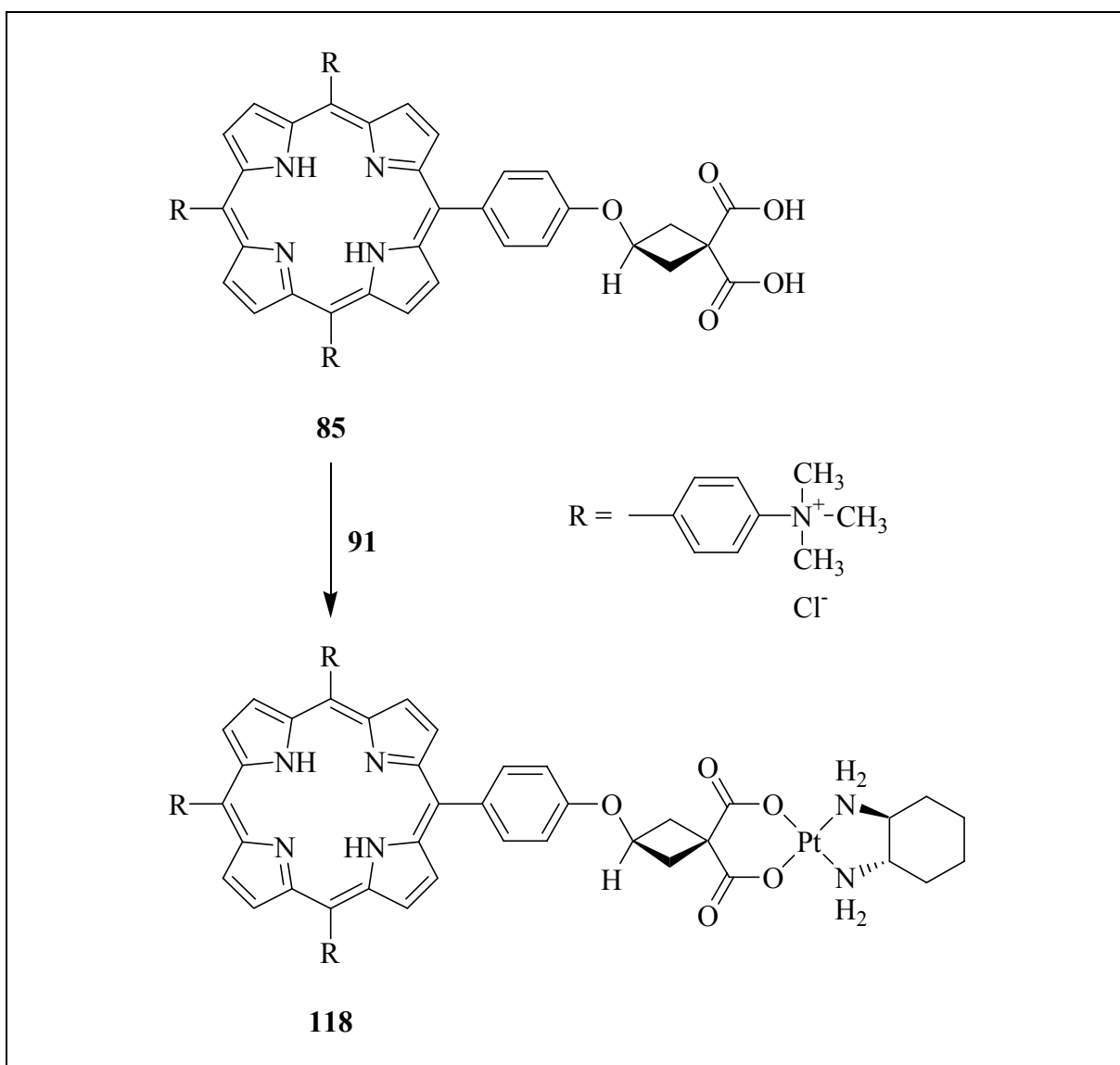


Abb. 74: Komplexierung des Tetraarylporphyrinliganden **85** mit *trans*-Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid **91**.

### 3.5.3 Löslichkeitsverhalten und Elementaranalysen

Die insgesamt eher schlechte Löslichkeit der Porphyrinplatin(II)-Komplexe beruht wahrscheinlich auf der Neigung von Porphyrinsystemen wie auch von Platinkomplexen,<sup>[183]</sup> Molekülstapel auszubilden. Diese Kolumnarstrukturen können durch Wasserstoffbrückenbindungen oder vergleichbare Wechselwirkungen noch zusätzlich stabilisiert werden. Das Phänomen, dass Platinkomplexe nach erfolgter Trocknung ihre Wasserlöslichkeit verlieren, wurde auch in der Vergangenheit öfter beschrieben.<sup>[163, 184]</sup>

Die synthetisierten Porphyrinplatin(II)-Komplexe **95** bis **118** sind in Dimethylformamid gut löslich, mit Ausnahme von **105** und **117**, die sich nur in DMSO lösen. Allgemein sind die Diaminocyclohexanplatin-Komplexe schlechter in polaren Solvenzien löslich als die Diamminplatin-Komplexe. Eindeutig nachzuweisen ist der Einfluss der Polyethylenglykolmonomethylether-Seitenketten auf die Löslichkeit der Verbindungen **95** bis **103** bzw. **107** bis **115**, die sowohl in Methylenchlorid als auch in Chloroform eine hervorragende Löslichkeit aufweisen. Mit zunehmender Kettenlänge der Polyethylenglykoether nimmt die Hydrophilie zu. So lassen sich die mit Polyethylenglykol-550- und Polyethylenglykol-750-monomethylether modifizierten Verbindungen **100**, **112** und **101**, **113** zudem sehr gut in Wasser aufnehmen. Bei den Porphyrinen mit quartären Ammoniumgruppen **106** und **118** erwies sich Ethanol als potenzielles Lösungsmittel.

Ein Problem der untersuchten Verbindungsklasse ist die Ungenauigkeit der Elementaranalysen, die sich auch bei allen anderen Arbeiten innerhalb dieses Themengebietes zeigte. So traten oft sogar Fehlbeträge bei Elementaranalysen von verschiedenen Verbindungen auf, bei denen die Reinheit mit Hilfe von NMR- und Massenspektren zweifelsfrei bewiesen werden konnte.

Ein möglicher Erklärungsansatz ist darin zu sehen, dass Umkristallisationen der Porphyrinplatin-Komplexe nicht möglich sind. Dies liegt einerseits an der stark eingeschränkten Auswahl an geeigneten Lösungsmitteln und andererseits an den äußerst kleinen Substanzmengen. Damit wirken sich bereits geringste Verunreinigungen bei der Analyse beträchtlich aus. Bei der bereits erwähnten Bildung von Aggregaten können die Molekülschichten unterschiedliche Mengen an Lösungsmittel einschließen, was die beobachteten Fehlbeträge erklären würde.



## 4 Spektroskopische Untersuchungen

### 4.1 Infrarotspektroskopie

Die Infrarotspektroskopie stellt bei den beschriebenen chemischen Umsetzungen eine wertvolle Methode zur Verfolgung des Reaktionsverlaufs dar, da viele der funktionalisierten Gruppen im Infrarotspektrum charakteristische Banden aufweisen.

Bei der Überführung der Dicarbonsäure **3** in das Säurechlorid **7** verschiebt sich die Lage der CO-Absorption von  $1700\text{ cm}^{-1}$  zu  $1780\text{ cm}^{-1}$ . Außerdem verschwindet die für Carbonsäuren charakteristische breite OH-Bande zwischen  $3200\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$ . Nach radikalischer Chlorierung und Hydrolyse zur Dicarbonsäure **9** lassen sich die für Carbonsäuren typischen Absorptionen von CO bei  $1700\text{ cm}^{-1}$  und OH im Bereich von  $3200\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$  nachweisen.

Die Umsetzung von Verbindung **11** zum Cyclobutan-Derivat **12** lässt sich mit Hilfe der IR-Spektroskopie gut verfolgen. Verbindung **12** kann anhand der CO-Absorption bei  $1740\text{ cm}^{-1}$  für Carbonsäureester und der CO-Bande bei  $1260\text{ cm}^{-1}$  für Arylalkylether eindeutig nachgewiesen werden. Bei der anschließenden Hydrogenolyse verschwinden die CH-Valenzschwingungen für ungesättigte Systeme bei Wellenzahlen oberhalb von  $3000\text{ cm}^{-1}$  und die C=C-Schwingungen zwischen  $1600\text{ cm}^{-1}$  und  $1500\text{ cm}^{-1}$ , die für Aromaten kennzeichnend sind. Dafür kann bei **13** die OH-Schwingung bei  $3460\text{ cm}^{-1}$  im IR-Spektrum beobachtet werden. Nach der Verseifung von **13** entsteht die Dicarbonsäure **14** mit den typischen Absorptionen von CO bei  $1720\text{ cm}^{-1}$  und OH im Bereich von  $3200\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$ . Die Einführung der Toluolsulfonsäuregruppe bei **26** kann durch das Verschwinden der OH-Absorption bei  $3460\text{ cm}^{-1}$  und das Auftreten von CH-Valenzschwingungen oberhalb von  $3000\text{ cm}^{-1}$  verfolgt werden.

Das Porphyringerüst zeigt bei  $3300\text{ cm}^{-1}$  die signifikante und scharfe NH-Absorption von Pyrrol<sup>[185]</sup> und bei  $3000\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$  Absorptionen der CH-Valenzschwingung.

Ein schönes Beispiel für die Brauchbarkeit der IR-Spektroskopie ist die Synthesesequenz der Reduktion der Porphyrindicarbonsäureester **22** und **23** zu den Dialkoholen, wobei die CO-Absorption ein wichtiges Kriterium darstellt, da sie nach erfolgter Reduktion im IR-Spektrum nicht mehr zu finden ist.

Bei den dargestellten Tetraarylporphyrinen mit Hydroxygruppen ist die Lage der OH-Bande bei etwa  $3500\text{ cm}^{-1}$  signifikant. Die nach der Veretherung entstehenden Tetraarylporphyrinether zeigen charakteristische Absorptionen bei  $1230\text{ cm}^{-1}$  für die CO-Valenzschwingung von

Arylalkylethern und bei  $1730\text{--}1720\text{ cm}^{-1}$  für CO-Schwingungen von Carbonsäureestern. Außerdem ist das für das Cyclobutanfragment typische Muster von CH-Valenzschwingungen gesättigter Systeme unterhalb von  $3000\text{ cm}^{-1}$  im IR-Spektrum zu finden. Durch Verseifung werden die Dicarbonsäuren synthetisiert, wobei die für diese Substanzklasse typischen CO-Absorptionen bei  $1730\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$  sowie die breite OH-Absorption im Bereich von  $3200$  bis  $2800\text{ cm}^{-1}$  auftreten.

Der Einbau von Carbonsäuren in Platinkomplexe ist an den für Carboxylationen charakteristischen Carbonyl-Absorptionen erkennbar.<sup>[185]</sup> Die antisymmetrische Valenzschwingung ist sehr deutlich und tritt im Bereich  $1650\text{--}1540\text{ cm}^{-1}$  auf, während die symmetrische Valenzschwingung im Fingerprint-Gebiet zwischen  $1390$  und  $1350\text{ cm}^{-1}$  liegt. Somit liefert also die Lage der CO-Absorption einen ersten Hinweis auf eine erfolgreiche Komplexbildung. Das vollständige Verschwinden der CO-Bande für Carbonsäuren bei  $1700\text{ cm}^{-1}$  lässt auf einen vollständigen Reaktionsablauf schließen. Aufgrund dieser IR-spektroskopischen Daten konnte die Komplexbildung bei den Dicarboxylatoplatin(II)-Komplexen **89**, **90** und **92** bis **118** eindeutig nachgewiesen werden.

Bei den Dichloro- bzw. Diiodoplatin(II)-Komplexen liefert die deutliche Pt-Cl- bzw. Pt-I-Schwingung bei  $340\text{--}280\text{ cm}^{-1}$  ein weiteres zuverlässiges Indiz für die Komplexbildung, während die Pt-O-Schwingung in den Dicarboxylatokomplexen bei etwa  $375\text{ cm}^{-1}$  meist kaum zu erkennen ist und nicht explizit ausgewertet wurde.

## 4.2 Massenspektrometrie

Die Ionenerzeugung aus den einfach gebauten Vorstufen, bei denen es sich um thermisch verdampfbare Moleküle handelt, erfolgt durch *Elektronenstoß-Ionisation* (EI).

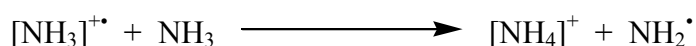
Dabei wird die Spitze einer Sonde in der Nähe einer geheizten Glühkathode lokalisiert. Die aus der Glühkathode emittierten Elektronen werden mittels einer Potentialdifferenz von etwa  $70\text{ V}$  zu einer Anode beschleunigt. Ein  $70\text{-eV}$ -Elektron besitzt genügend Energie, um ein organisches Molekül nicht nur zu ionisieren (dafür sind  $7$  bis  $10\text{ eV}$  erforderlich), sondern es bewirkt zugleich eine ausgiebige Fragmentierung.

Da organische Moleküle nahezu ausnahmslos Elektronen paarweise in gefüllten Orbitalen enthalten, hinterlässt der Ionisierungsvorgang, d. h. das Herausschlagen eines Elektrons, ein ungepaartes Elektron. Das Produkt ist somit ein Radikal-Kation. Der Elektroneneinfang, der zu einem Radikal-Anion führt, erfolgt in weitaus geringerem Umfang, da die bombardieren-

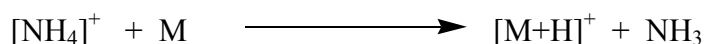
den Elektronen eine so hohe Translationsenergie besitzen, dass ihr Einfang nicht ohne weiteres möglich ist.<sup>[185]</sup>

Im experimentellen Teil (Kapitel 6) wurde versucht, eine genaue Zuordnung des Fragmentionen-Musters zu gewährleisten. In den meisten Fällen konnte auch das eigentliche Molekölion nachgewiesen werden.

Bei den Verbindungen **9** und **14** kam eine andere Ionisierungsmethode zum Einsatz, die *Directe Chemische Ionisation* (DCI). Dabei wird ein Tropfen der gelösten Substanz auf eine Drahtschleife aufgetragen, die sich an der Spitze einer Schubstange befindet. Beim Einbringen der Spitze in das Massenspektrometer wird der dünne Substanzfilm auf dem Draht nach Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum unter CI-Bedingungen vermessen. Primär wird ein Reaktandgas z. B. NH<sub>3</sub> durch Elektronenstoß ionisiert, wobei das Radikal-Kation [NH<sub>3</sub>]<sup>•+</sup> entsteht. Dieses kann mit Ammoniak-Molekülen reagieren, z. B. nach folgender Gleichung:



Das gleichzeitig, jedoch in geringerer Konzentration vorhandene Testmolekül M reagiert nun mit dem Ammoniumion und es kommt zu einer Protonenübertragung in der Gasphase:



[M+H]<sup>+</sup> geht nun Zerfallsreaktionen ein und liefert das DCI-Spektrum.<sup>[186]</sup> Der Vorteil dieser Methode ist, dass im Vergleich zur Elektronenstoß-Ionisation weniger Fragmentierungen auftreten.

Bei den Verbindungen **36**, **37**, **43** und **44** erwies sich der Einsatz der Felddesorption (FD) als erfolgreich. Bei der Ionisierung durch Felddesorption werden einer festen Probe durch ein starkes elektrisches Feld Elektronen entzogen und die positiven Ionen desorbiert. Im Gegensatz zur EI- und CI-Massenspektroskopie sind damit auch nicht verdampfbare Substanzen analysierbar. Außerdem treten weniger Fragmentierungsreaktionen auf.

Die Modellsysteme für die Porphyrinsynthese *meso*-Tetraphenylporphyrin **48** und *meso*-Tetrakis(4-hydroxyphenyl)porphyrin **50** sowie Verbindung **49** wurden mit Hilfe der *Liquid Secondary Ion Mass Spectrometry* (LISIMS) analysiert. Dabei werden die Substanzen in eine Matrix von Glycerin und DMSO, leichter lösliche Porphyrinverbindungen in *m*-Nitrobenzylalkohol (MNBA) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> oder auch MeOH eingebettet; daraufhin bombardiert man sie mit Cs<sup>+</sup>-Ionen. Liegt hierbei die zu analysierende Verbindung ionisiert vor, so werden ihre Ionen durch eine durch die auftreffenden Teilchen ausgelöste Stoßkaskade in die Gasphase überführt. Polare Neutalmoleküle werden als solche desorbiert und vermutlich in unmittel-

telbarer Nähe der Flüssigkeitsoberfläche durch Ionenpaarbildung oder Ionen-Molekül-Reaktionen ionisiert.<sup>[187]</sup>

*Fast-Atom-Bombardment* (FAB)-Massenspektren können in vergleichbarer Weise sowohl für positive als auch für negative Ionen registriert werden. Im Falle der Spektren positiver Ionen ergeben sich die Molmassen normalerweise aus den intensiven  $MH^+$ -Ionen, während in den Spektren negativer Ionen intensive  $[M-H]^-$ -Ionen angetroffen werden.

Bei allen übrigen Porphyrinliganden und Porphyrinplatin-Komplexen wurde zur Bestimmung der Masse die *Elektronenspray-Ionisation* (ESI) verwendet. Bei diesem Verfahren wird die Substanz in MeOH, MeCN,  $CH_2Cl_2$  oder MeOH/ $CH_2Cl_2$ -Mischungen aufgenommen, wobei das Lösungsmittel stets 1 % Essigsäure enthält, um die anschließende Protonierung zu erleichtern. Diese Lösung wird dann durch eine Kapillare in eine Kammer gesprüht, in der dem Sprühnebelstrahl entgegengerichtet ein Trockengas ( $N_2$ ) strömt. Zwischen der Kapillare und dem Kammermantel ist ein Potential von einigen Kilovolt angelegt. Die entstehenden geladenen Tröpfchen werden, unter Verdampfung des Lösungsmittels und durch elektrostatische Linsensysteme fokussiert, in den Analysator des Massenspektrometers gelenkt.

Durch diesen Vorgang entstehen mehrfach geladene Ionen  $[M+nH]^{n+}$ , wobei in vorliegender Arbeit nur die intensivsten Peaks mit  $n = 1$  und  $n = 2$  ausgewertet wurden. In Abbildung 75 sind exemplarisch die Peaks des  $MH^+$ -Ions der Verbindung **98** und in Abbildung 76 die Signale des  $[M+2H]^{2+}$ -Ions der Verbindung **110** jeweils zusammen mit den entsprechenden simulierten Signalen in hoher Auflösung dargestellt. Anhand der charakteristischen Isotopenverteilung konnte die Komplexbildung bei beiden Verbindungen eindeutig nachgewiesen werden.

Bei den untersuchten Porphyrinsystemen treten häufig Abspaltungen von Molekülfragmenten auf. Somit ergeben sich im Massenspektrum neben dem Molekülpeak viele weitere Peaks mit unterschiedlichen Intensitäten, die zumindest teilweise zugeordnet werden konnten. Besonders charakteristisch ist diese Fragmentierung bei Polyethylenglykol-Substituenten. Neben dem Molekülpeak treten weitere Signale im Abstand von jeweils  $m/z = 44$  auf. Dies entspricht genau einer  $CH_2CH_2O$ -Einheit.

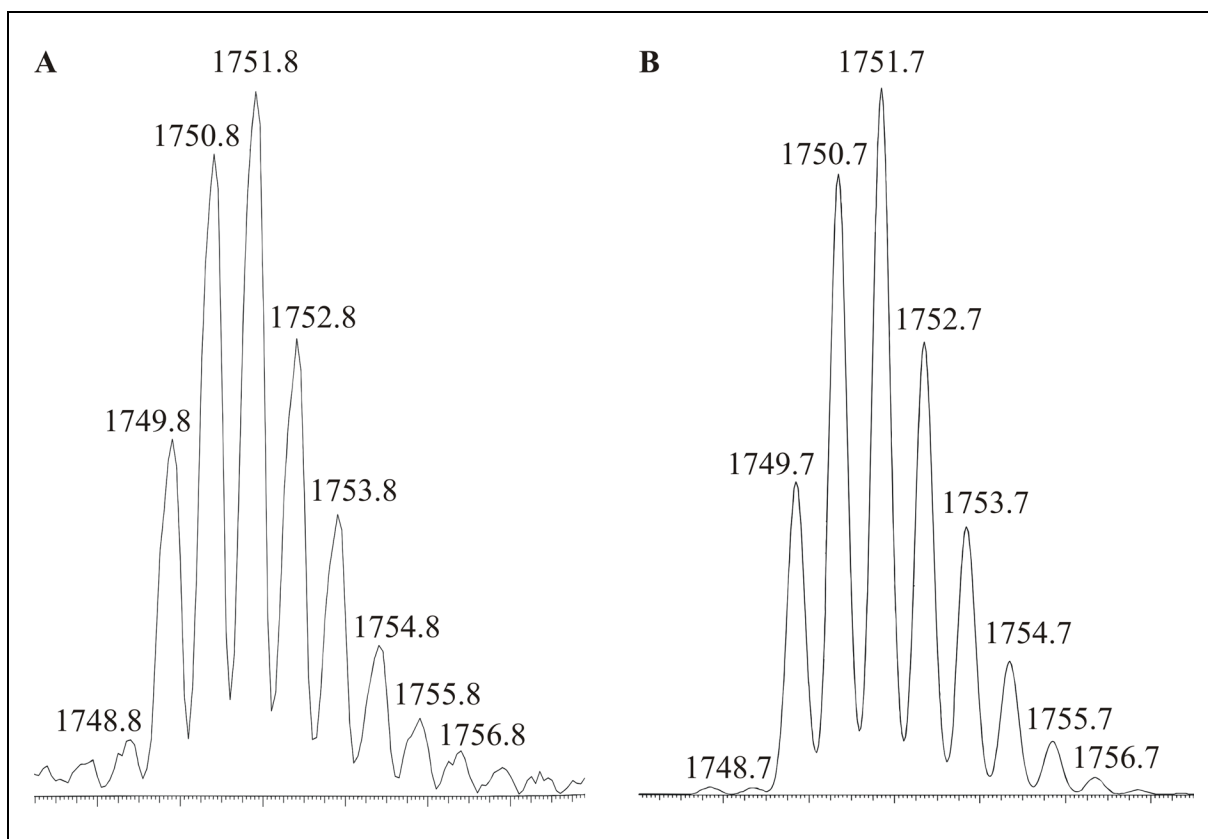


Abb. 75: Gemessenes (A) und simuliertes (B) Massenspektrum des  $MH^+$ -Ions von Komplex 98.

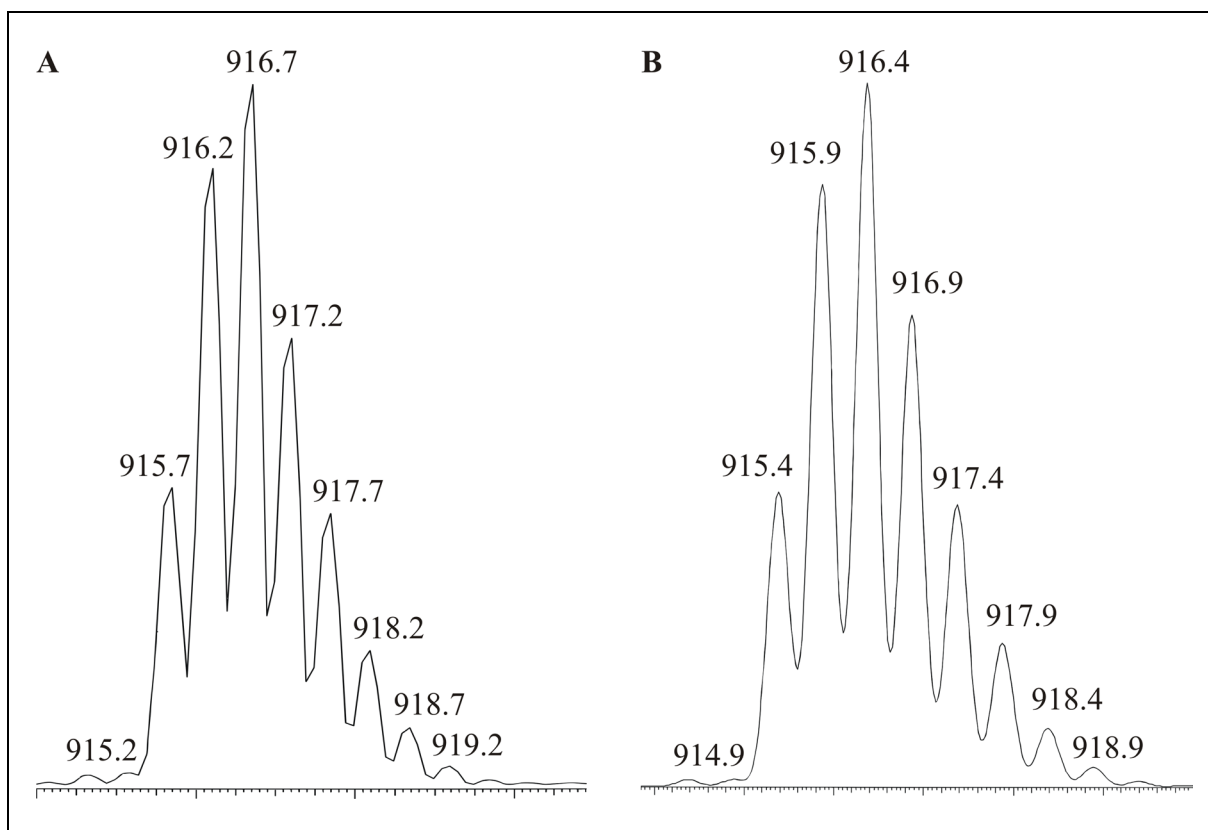


Abb. 76: Gemessenes (A) und simuliertes (B) Massenspektrum des  $[M+2H]^{2+}$ -Ions von Komplex 110.

### 4.3 UV/Vis-Spektroskopie

Ein wichtiges Erkennungsmerkmal aller Porphyrine, deren Nukleus vollständig konjugiert ist, stellt die SORET-Bande bei etwa 400 nm dar. Diese wurde erstmalig 1883 vom gleichnamigen Forscher entdeckt und weist als intensiver  $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang einen molaren Extinktionskoeffizienten  $\epsilon$  von bis zu  $400\,000\text{ l}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$  auf.

Ausschlaggebend für die Unterscheidung der einzelnen Porphyrine sind jedoch die im sichtbaren Bereich auftretenden Satellitenbanden. So gibt es in neutralem Solvens bei metallfreien Porphyrinen insgesamt vier verschiedene Spektrentypen. Der Etiotyp entspricht dabei der Intensitätsabfolge  $\text{IV} > \text{III} > \text{II} > \text{I}$  der Satellitenbanden, wobei Bande I bei 620 nm, II bei 570 nm, III bei 530 nm und Bande IV bei 500 nm erscheint. Alle natürlich vorkommenden Porphyrine, wie auch die in der vorliegenden Arbeit synthetisierten Hämatoporphyrin-Derivate, besitzen ein dem Etiotyp verwandtes Absorptionsspektrum.

Ferner sind noch der Rhodotyp (Intensitätsabfolge  $\text{III} > \text{IV} > \text{II} > \text{I}$ ), der Oxorhodotyp ( $\text{III} > \text{II} > \text{IV} > \text{I}$ ) und der Phyllotyp ( $\text{IV} > \text{II} > \text{III} > \text{I}$ ) bekannt. Der Spektrentyp ist dabei von der Art, der Position und der Zahl der Substituenten am Porphyrinring abhängig.<sup>[188]</sup>

Zur Aufnahme der Spektren wurden die Testsubstanzen, soweit es ihre Löslichkeit erlaubte, in  $\text{CHCl}_3$  aufgenommen. Weitere verwendete Solvenzien waren insbesondere bei den Porphyrindicarbonsäuren und Porphyrinplatin(II)-Komplexen DMSO und DMF. Die derart hergestellten Lösungen wurden in einer Verdünnungsreihe mit den entsprechenden Solvenzien auf eine Konzentration von  $1 \cdot 10^{-5}\text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$  eingestellt und anschließend im UV-Spektrophotometer vermessen.

Tetraphenylporphyrine zählen zu den Photosensibilisatoren der zweiten Generation. Ihre Absorptionsmaxima liegen bei etwa 650 nm, 590 nm, 555 nm, 520 nm und 420 nm und sind somit im Vergleich zu Hämatoporphyrin-Derivaten um etwa 30 nm in den langwelligen Bereich verschoben, was zu einer höheren Eindringtiefe des zur Anregung benutzten Lichts in das Gewebe führt. Da diese Porphyrinsysteme darüber hinaus größere molare Extinktionskoeffizienten aufweisen als Hämatoporphyrin-Derivate, sind sie potenziell besser für die Photodynamische Therapie geeignet. In Abbildung 77 sind exemplarisch die Absorptionsspektren des Tetraarylporphyrins **51** und des Hämatoporphyrin-Derivats **24** dargestellt. Dabei ist eindeutig die Rotverschiebung der Absorptionsmaxima und der größere molare Extinktionskoeffizient von Verbindung **51** gegenüber **24** zu erkennen.

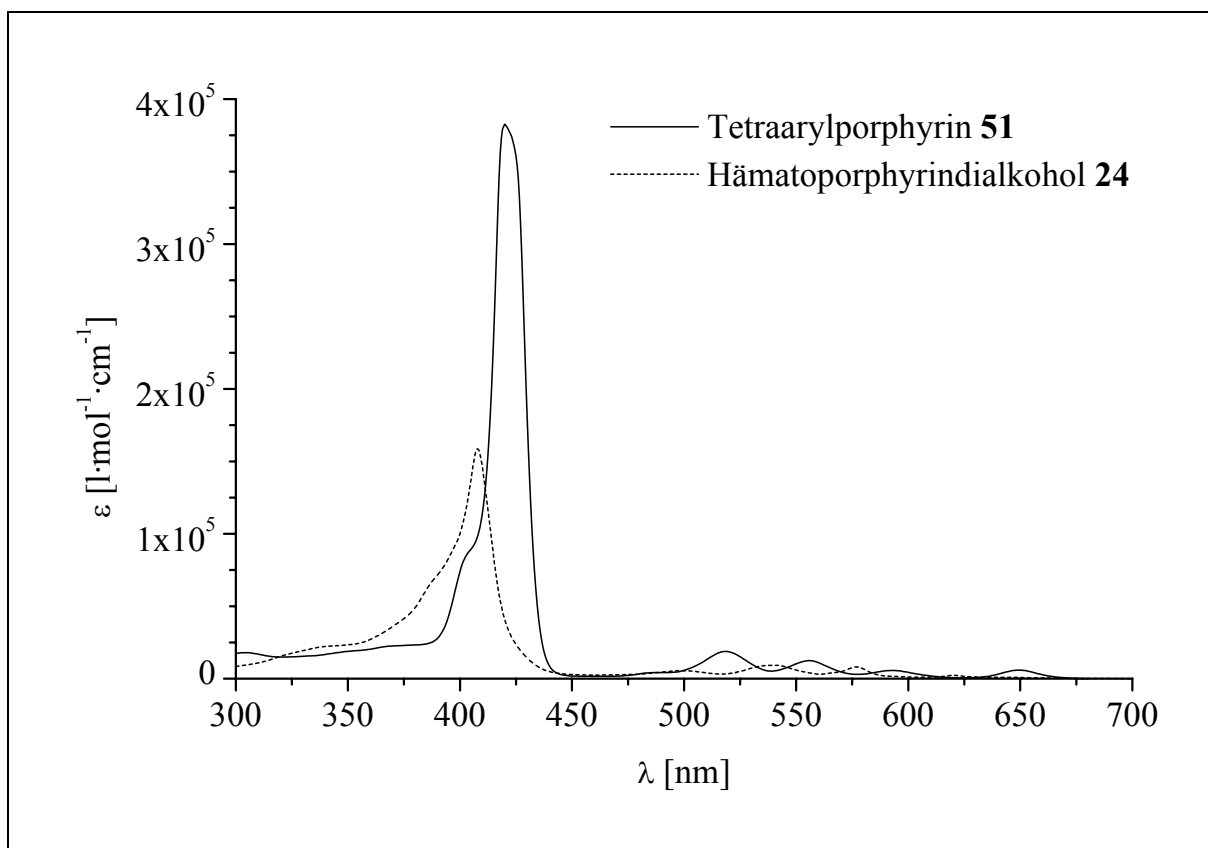


Abb. 77: UV/Vis-Spektren des Tetraarylporphyrins **51** und des Hämatorporphyrindialkohols **24** in  $\text{CHCl}_3$ .

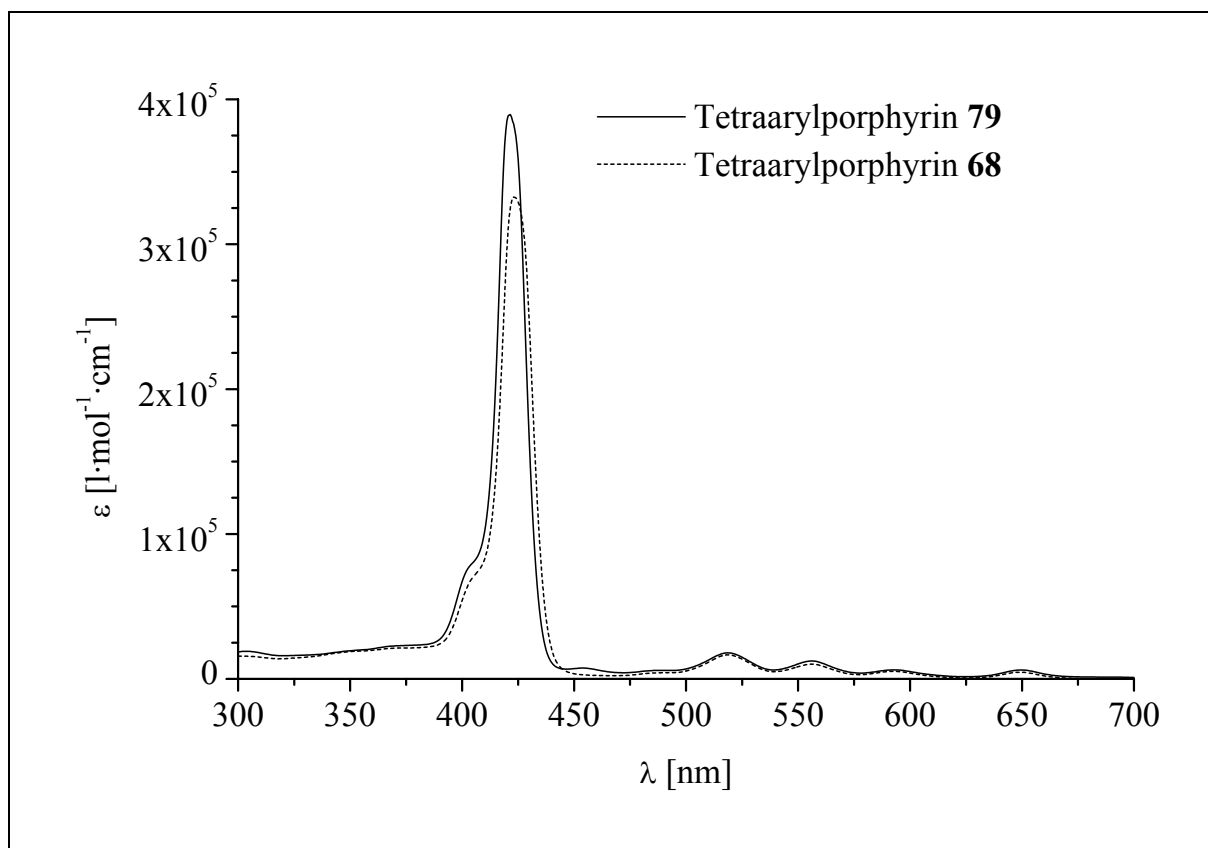


Abb. 78: UV/Vis-Spektren der Tetraarylporphyrine **68** und **79** in  $\text{CHCl}_3$ .

Vergleicht man die in der vorliegenden Arbeit synthetisierten Tetraarylporphyrine mit Polyethylenglykolmonomethylether und Hydroxylgruppen als Substituenten, so lassen sich nur geringfügige Unterschiede bei den UV/Vis-Spektren feststellen. Die Absorptionsspektren der Tetraarylporphyrine **68** und **79** unterscheiden sich im Rahmen der Messgenauigkeit praktisch nicht (Abb. 78). Bei Betrachtung der Spektren von **51** und **68** wird deutlich, dass die Koppelung des Cyclobutanfragments das Absorptionsverhalten nicht beeinflusst. Der Grund hierfür liegt darin, dass die funktionellen Gruppen bereits zu weit vom konjugierten aromatischen System entfernt sind.

Im Spektrum von Verbindung **83** sind die Absorptionsmaxima um etwa 20 nm gegenüber den oben beschriebenen Substanzen in den langwelligen Bereich verschoben. Das langwelligste Absorptionsmaximum findet sich bei 658 nm (Abb. 79). Somit ergibt sich bei **83** im Vergleich zu **52** ein bathochromer Effekt (Rotverschiebung), der sich durch die drei Dimethylaminogruppen erklären lässt.

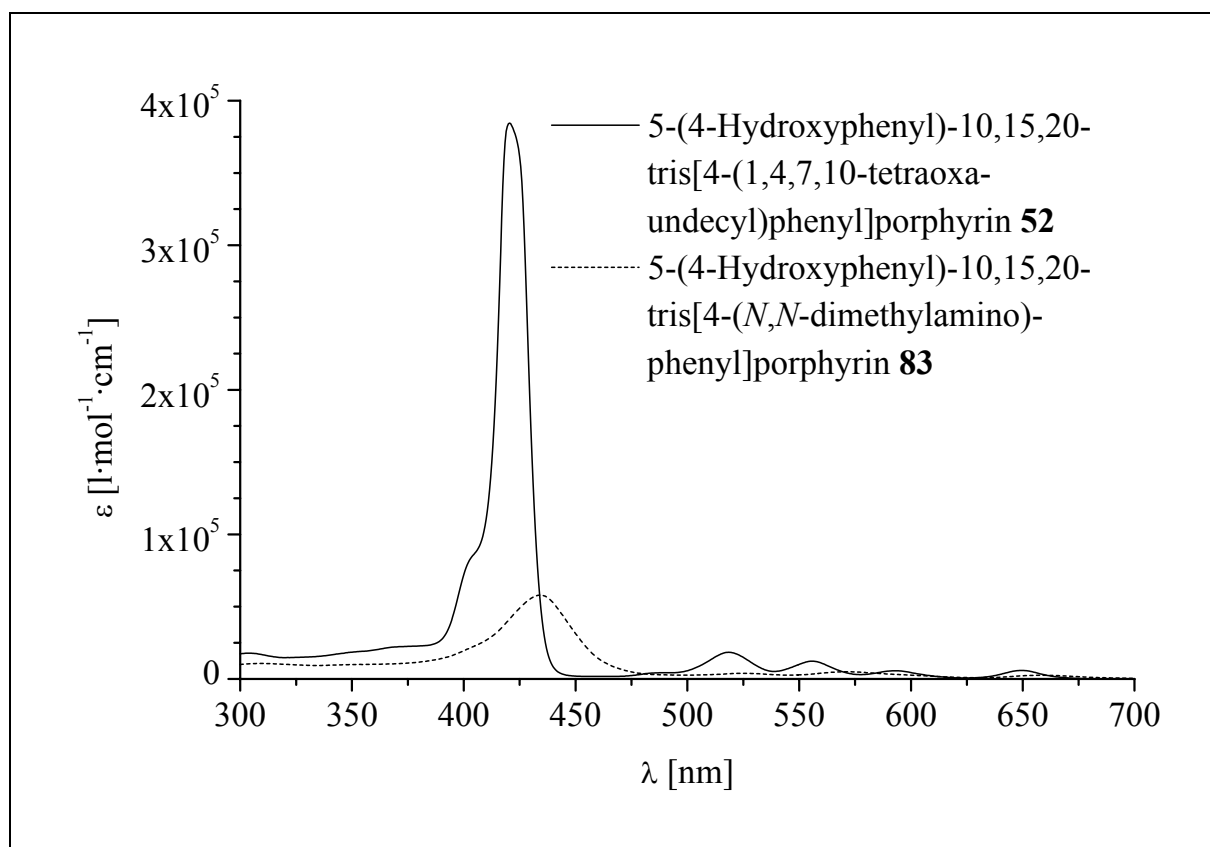


Abb. 79: UV/Vis-Spektren der Porphyrine **52** und **83** in  $\text{CHCl}_3$ .



Im Mittelpunkt des Interesses steht natürlich der Vergleich zwischen den freien Liganden und ihren zugehörigen Komplexen. Im Allgemeinen stellt man keine nennenswerten Veränderungen der Maxima fest, was ein Anzeichen dafür ist, dass Platin in der Tat an den peripheren Carboxylatfunktionen gebunden und nicht in das Porphyringerüst eingebaut ist. In Abbildung 80 sind exemplarisch die Absorptionsspektren der Porphyrindicarbonsäure **69** und des resultierenden Diamminplatin(II)-Komplexes **95** dargestellt. Wie bei allen untersuchten Porphyrinplatin-Komplexen ist auch hier deutlich der niedrigere Extinktionskoeffizient des Komplexes **95** gegenüber dem entsprechenden Porphyrinliganden **69** zu erkennen. Diese Beobachtung dokumentiert eine gewisse Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für eine strahlungslose Energieabgabe, die auf die Gegenwart des Platins zurückzuführen ist.

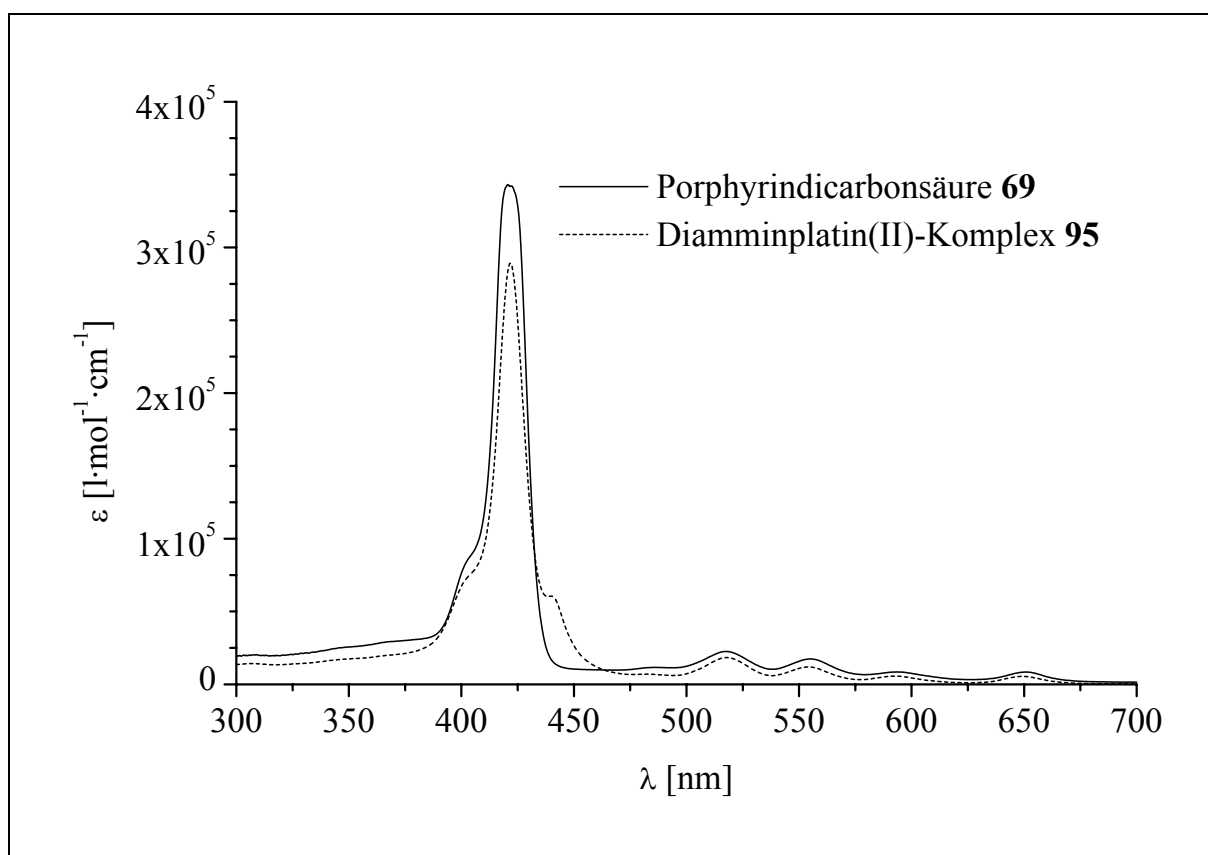


Abb. 80: UV/Vis-Spektren der Porphyrindicarbonsäure **69** und des zugehörigen Komplexes **95** in DMF.

Die Differenzen in der Absorptionsintensität der verschiedenen porphyrinhaltigen Spezies sollten aber nicht überbewertet werden. Bei dem für die Aufnahme der UV/Vis-Spektren gewählten Konzentrationsbereich von  $10^{-6}$  bis  $10^{-5}$  mol·l $^{-1}$  wirken sich kleinste Fehler bei der Herstellung der Lösungen und unterschiedliche Löslichkeitseigenschaften sehr stark auf den molaren Extinktionskoeffizienten  $\epsilon$  aus.

Da in der modernen Photodynamischen Therapie die kohärente Bestrahlungslampe inzwischen von der Lasertechnik abgelöst worden ist, macht dies die genaue Kenntnis der einzu-

strahlenden Wellenlänge und damit des Absorptionsspektrums notwendig. So ergeben wenige nm Abweichung bereits eine wesentliche Schwächung der Quantenausbeute und damit einen Verlust an Effektivität.

Unter medizinischen Gesichtspunkten sollte in Zukunft die Synthese neuer Photosensibilisatoren mit einem Absorptionsmaximum weit über 630 nm angestrebt werden, da dadurch eine größere Penetrationstiefe des aktivierenden Lichts und eine wirkungsvolle Zerstörung auch größerer Tumoren ermöglicht würde.

## 4.4 Kernresonanzspektroskopie

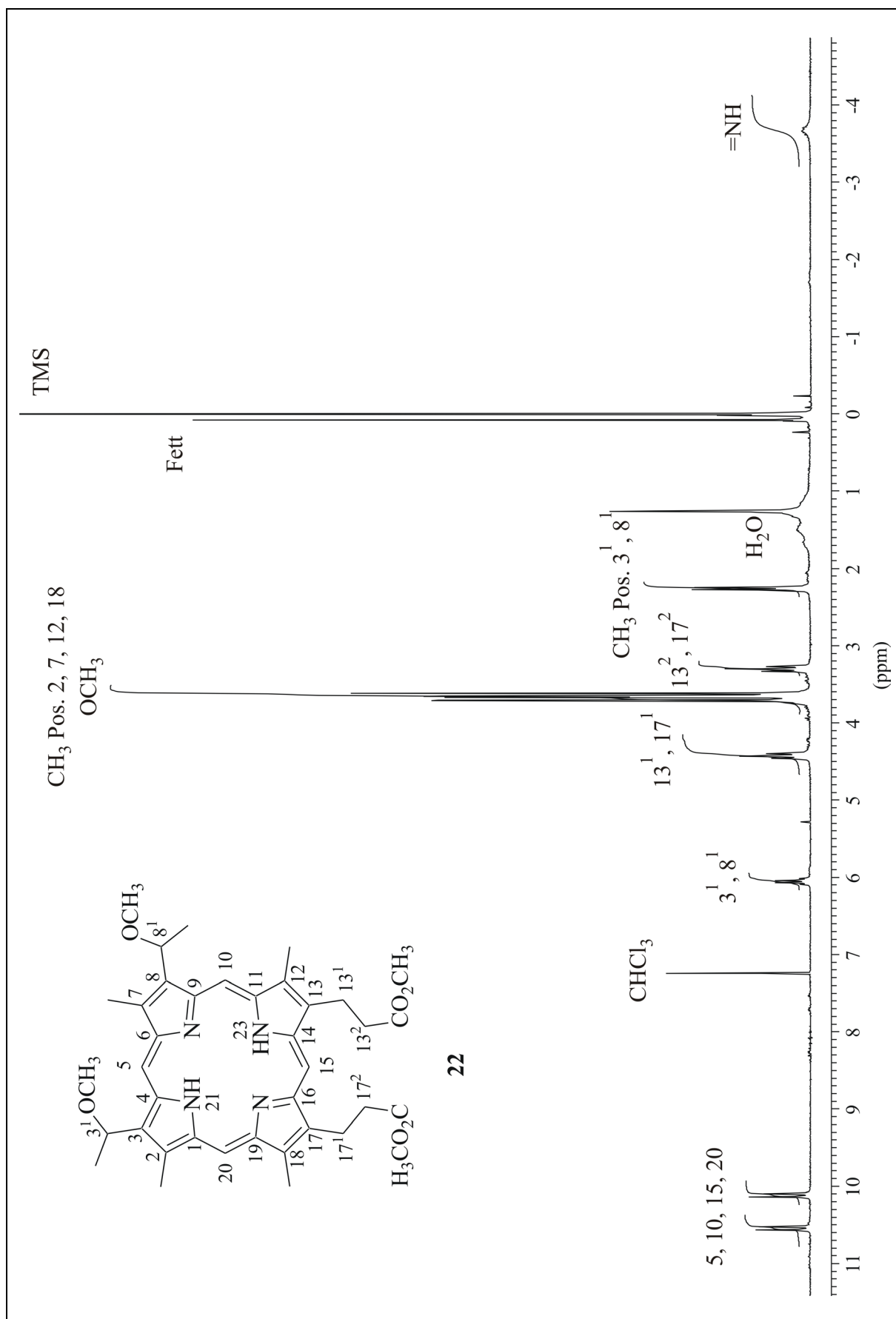
### 4.4.1 Analytik

Aus der Kernresonanzspektroskopie kann man eine Vielzahl von Informationen über die dargestellten Porphyrinsysteme erhalten. Grund hierfür ist die starke magnetische Anisotropie des Makrozyklus, die das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum auf einen Bereich von etwa 15 ppm aufweitet. So werden die Protonen der vier Methinbrücken tieffeldverschoben und absorbieren bei etwa 10 ppm. Dagegen erfolgt die Absorption der beiden NH-Protonen bei etwa -4 ppm und ist somit gegenüber dem NH-Signal von Pyrrol um 11 ppm hochfeldverschoben. Zudem tauschen die NH-Protonen ihre Plätze an den vier N-Atomen so schnell aus, dass sie magnetisch äquivalent werden und als breites Singulett im Spektrum erscheinen.

Eine einfache Erklärung der Anisotropie des zyklisch konjugierten  $18\pi$ -Elektronensystems von Porphin liefert das Ringstrommodell. Bei der Betrachtung der Peripherie des Porphinskeletts stellen die NH-Protonen innere und die Methinprotonen äußere Ringprotonen dar.<sup>[189]</sup> Dabei werden die inneren Protonen stärker abgeschirmt, also hochfeldverschoben, die äußeren stärker entschirmt, also tieffeldverschoben.

Dieser Anisotropieeffekt wirkt sich noch ziemlich stark auf die Methylgruppen der Hämatorporphyrin-Derivate in Position 2, 7, 12 und 18 aus, sodass diese Signale bei 3.7 ppm erscheinen. Analog sind auch die  $\alpha$ -Methylengruppen in 13- und 17-Stellung nach 4.4 ppm tieffeldverschoben. Der Ringstromeffekt bewirkt außerdem eine Verschiebung der  $\beta$ -Methylengruppen von den eigentlich zu erwartenden 1.5 bis 2 ppm nach 3.3 ppm.

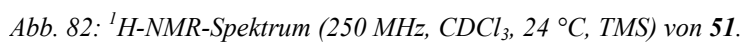
Exemplarisch für diese Gruppe von Porphyrinen ist in Abbildung 81 das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **22** abgebildet. Bei dem Ester **22** sind neben den schon erwähnten Signalen die Methinprotonen ( $3^1$ ,  $8^1$ ) bei 6.05 ppm sowie die zugehörigen Methylgruppen, die zum Dublett bei 2.26 ppm aufspalten, kennzeichnend.

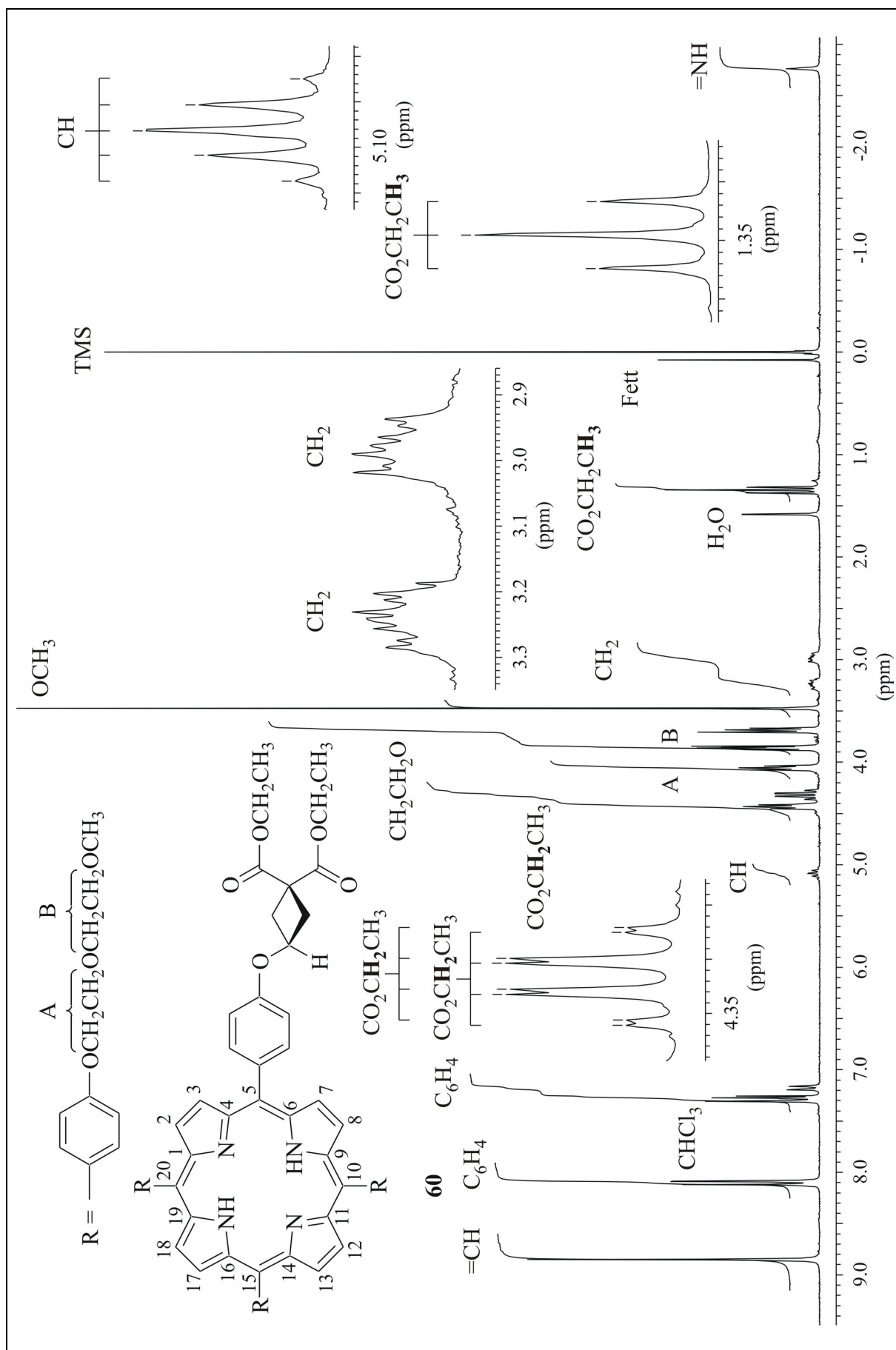

 Abb. 81:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C, TMS) von **22**.

Das Spektrum von **51**, eines typischen *p*-substituierten Tetraarylporphyrins, ist in Abbildung 82 zu sehen. Bei Tetraphenylporphyrin **48** ist zu beobachten, dass die acht Protonen, die sich an den Phenylsubstituenten in *ortho*-Position befinden und dadurch dem Ringstrom stärker ausgesetzt sind als die Protonen in *meta*- oder *para*-Stellung, als eigene Signalgruppe bei etwa 8.2 ppm erscheinen. Die *m*-, *p*-Protonen liegen bei ungefähr 7.7 ppm. Da bei den Phenylgruppen von Verbindung **51** jeweils eine 1,4-Disubstitution vorliegt, ergibt sich das charakteristische AA'BB'-Aufspaltungsmuster. Wie aus der Molekülgeometrie zu erwarten, lassen sich drei verschiedene AA'BB'-Systeme unterscheiden. Aufgrund des elektronischen Einflusses der OH-Gruppe ist das Spinsystem der C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Gruppierung in Position 5 gegenüber dem in Position 15 um etwa 0.02 ppm tieffeldverschoben. Da die Spinsysteme der Arylprotonen in 10- und 20-Position chemisch und magnetisch äquivalent sind, erscheint eine Signalgruppe mit doppelter Integralfläche. Während die Signale der Arylprotonen bei etwa 8 ppm drei Gruppen ergeben, fallen die Signale der Position 15 mit denen der Positionen 10 und 20 bei ungefähr 7.16 ppm zusammen.

Die beiden unterschiedlichen AB-Spinsysteme bei etwa 8.8 ppm, die den Methinprotonen zugeordnet werden können, resultieren aus dem unsymmetrischen Substitutionsmuster des Porphyrinsystems. Für die Protonen 2, 3, 7, 8 ergibt sich aufgrund der strukturellen Nähe zur Hydroxylgruppe ein deutlich erkennbares Aufspaltungsmuster mit einer Kopplungskonstante von  $^3J(\text{H},\text{H}) = 4.8 \text{ Hz}$ , während die Signale für 12, 13, 17 und 18 eine geringere Aufspaltung zeigen.

Die Protonen der CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-Einheiten ergeben im Spektrum von **51** symmetrische AA'BB'-Spinsysteme, die je nach Entfernung vom Porphyringerüst mehr oder weniger stark den Anisotropieeffekten ausgesetzt sind. So liegt die in Abbildung 82 mit A gekennzeichnete CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-Gruppierung bei 4.36/4.03 ppm (Pos. 15) bzw. 4.25/3.97 ppm (Pos. 10, 20), die mit B gekennzeichnete CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-Gruppierung bei 3.85/3.68 ppm (Pos. 10, 15, 20). Die Absorption der beiden NH-Protonen des Tetraarylporphyrins **51** erfolgt bei etwa -2.75 ppm und ist somit gegenüber dem NH-Signal von Hämatorporphyrin-Derivaten um ungefähr 1.3 ppm tieffeldverschoben.



Abb. 83:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C, TMS) von **60**.

In Abbildung 83 ist das Spektrum des nach Veretherung von **51** mit dem Cyclobutantosylat **26** gebildeten Tetraarylporphyrins **60** dargestellt. Die Signale der Methinprotonen 2, 3, 7, 8 und 12, 13, 17, 18 fallen im Gegensatz zu **51** zu einem Singulett zusammen. Die AA'BB'-Spinsysteme der C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Gruppierungen ergeben bei etwa 8.10 ppm eine überlagerte Signalgruppe, sodass eine Unterscheidung der Position 5 von der 10-, 15- und 20-Position nicht möglich ist. Im Gegensatz dazu ist das entsprechende Spinsystem von Position 5 bei 7.17 ppm gegenüber den Signalen der Positionen 10, 15 und 20 um etwa 0.12 ppm hochfeldverschoben.

Deutlich zu erkennen sind auch die symmetrischen AA'BB'-Spinsysteme der CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-Einheiten, bei denen nach Veretherung der Hydroxylgruppe eine Unterscheidung der Position 15 von 10, 20 nicht mehr möglich ist, was auf die veränderten elektronischen Eigenschaften durch Substitution der OH-Gruppe zurückzuführen ist.

Bei den Cyclobutan-Derivaten treten zwischen 3.3 und 2.9 ppm zwei Multipletts auf, die für die CH<sub>2</sub>-Gruppen des Cyclobutanrings charakteristisch sind. Durch Substitution am C3-Atom des Cyclobutanrings lassen sich *cis*- und *trans*-ständige Protonen der CH<sub>2</sub>-Gruppen unterscheiden, wodurch sich eine symmetrische Aufspaltung ergibt. Das Quintett bei 5.08 ppm mit einer Kopplungskonstante von  $^3J(\text{H,H}) = 7.0 \text{ Hz}$  resultiert aus der Kopplung des Protons der CH-Gruppe des Cyclobutanfragments mit den vier Protonen der CH<sub>2</sub>-Gruppen. Die Struktur des Cyclobutanrings führt dazu, dass bei 4.32 ppm zwei Quartetts für die CH<sub>2</sub>-Protonen auftreten, die um 0.01 ppm gegeneinander verschoben sind.

Bei den Spektren der entsprechenden Dicarbonsäuren bewirkt der Ringstromeffekt eine Überlagerung von Signalgruppen. Die aufgrund des regen Protonenaustauschs stark verbreiterten Signale, insbesondere der CO<sub>2</sub>H- und NH-Signale, lassen sich nur schwer auswerten.

Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie der Porphyrinplatin(II)-Komplexe ist durch breite, schlecht aufgelöste Banden charakterisiert. Die Eigenschaften des Platinkerns verbunden mit der teilweise schlechten Löslichkeit erschweren eine Auswertung dieser Spektren beträchtlich. Deshalb wurden im experimentellen Teil lediglich die Protonensignale angegeben, die eindeutig zugeordnet werden können. Die Ausnutzung des Kernspins  $I = \frac{1}{2}$  beim Platinisotop <sup>195</sup>Pt für die Kernresonanzspektroskopie erweitert die analytischen Möglichkeiten zur Untersuchung von Platinkomplexen. Somit könnte die <sup>195</sup>Pt-NMR-Spektroskopie wertvolle Aufschlüsse bezüglich Reinheit und Bindungstyp liefern.<sup>[190]</sup>

#### 4.4.2 Stabilitätsuntersuchungen von nichtporphyrinoiden Platin-komplexen

Bei der Charakterisierung von nichtporphyrinoiden Platinkomplexen liefert die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie wertvolle Daten. So lässt sich deren Reinheit und Identität eindeutig nachweisen. In der vorliegenden Arbeit wurde die Stabilität von Carboplatin und Verbindung **89** in wässriger Lösung untersucht. Dazu wurden  $2.5 \cdot 10^{-5}$  mol des jeweiligen Komplexes in 1 ml 0.9 %iger Lösung von NaCl in  $\text{D}_2\text{O}$  gelöst, was einer physiologischen Kochsalz-Lösung entspricht, und in abgedunkelten NMR-Röhrchen bei Raumtemperatur aufbewahrt. Der Verlauf der Hydrolyse der Komplexe ließ sich durch Aufzeichnung der NMR-Spektren zu den angegebenen Zeitpunkten verfolgen.

In Abbildung 84 sind die NMR-Spektren von Carboplatin dargestellt. Das Signal der beiden chemisch und magnetisch äquivalenten  $\text{CH}_2$ -Gruppierungen liegt als Triplett bei 2.80 ppm vor. Für die Protonen des C3-Atoms ergibt sich ein Quintett bei 1.81 ppm mit einer Kopplungskonstante  $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.8$  Hz. Nach einer Stunde erscheint bei 2.26 ppm eine Signalgruppe, bei der es sich um die Protonen der beiden äquivalenten  $\text{CH}_2$ -Gruppierungen der freien Cyclobutandicarbonsäure handelt. Die Integralfläche dieses Signals erhöht sich im Verlauf von 168 Stunden, während das Signal bei 2.80 ppm kleiner wird.

Durch Substitution mit Chlor bei Verbindung **89** lassen sich *cis*- und *trans*-ständige Protonen der beiden  $\text{CH}_2$ -Gruppen unterscheiden, wodurch sich die symmetrische Aufspaltung der Multipletts bei 3.52 und 2.97 ppm ergibt. Durch Kopplung mit den vier Protonen der  $\text{CH}_2$ -Gruppen spaltet das Signal der CH-Gruppierung bei 4.37 ppm zu einem Quintett mit einer Kopplungskonstante von  $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.6$  Hz auf. Nach einer Stunde sind die beiden Multipletts der  $\text{CH}_2$ -Einheiten der freien 3-Chlor-1,1-cyclobutandicarbonsäure an deren Hochfeldverschiebung bereits sehr deutlich zu erkennen (Abb. 85).



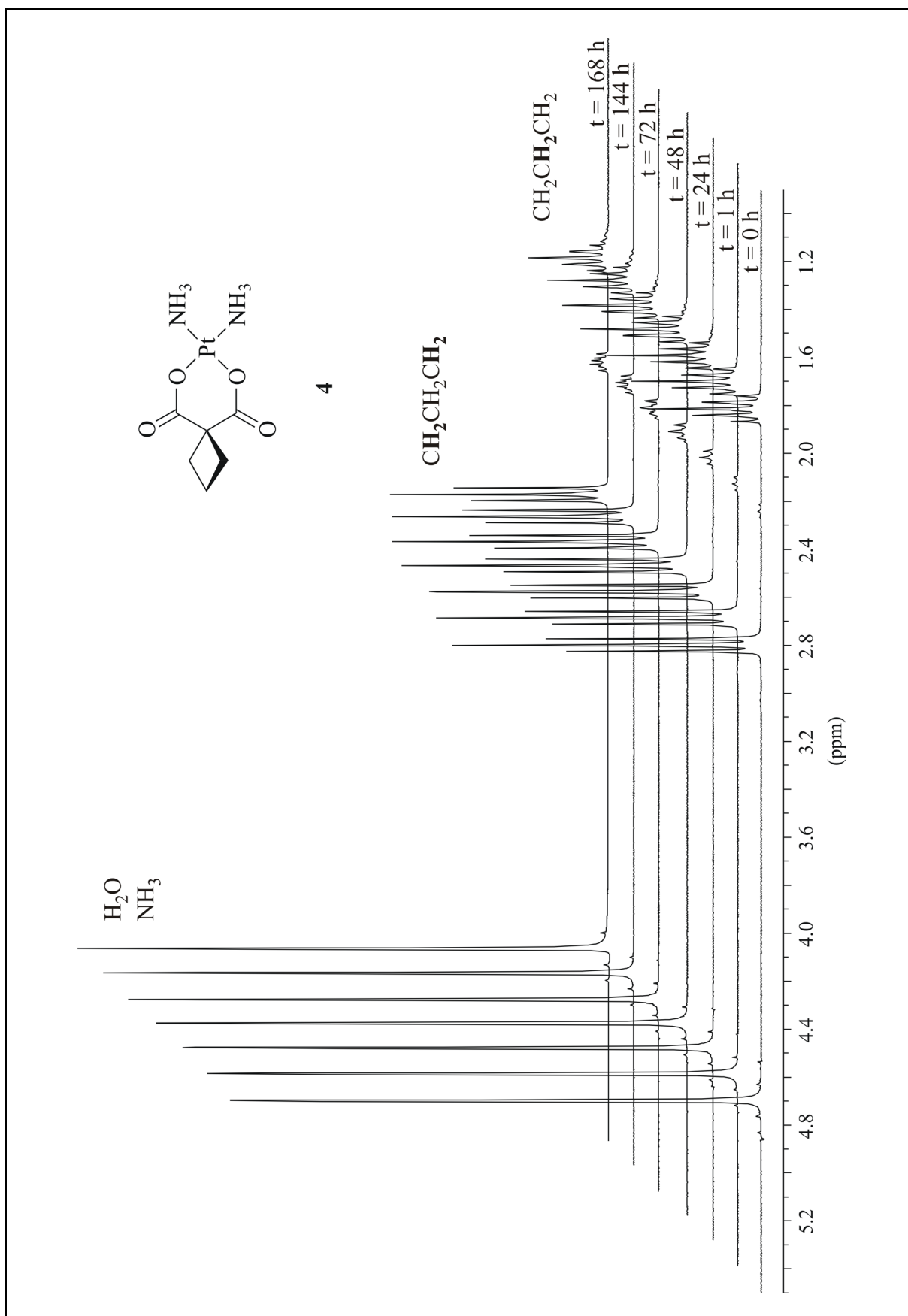


Abb. 84:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 24 °C, TMS extern) von **4**.

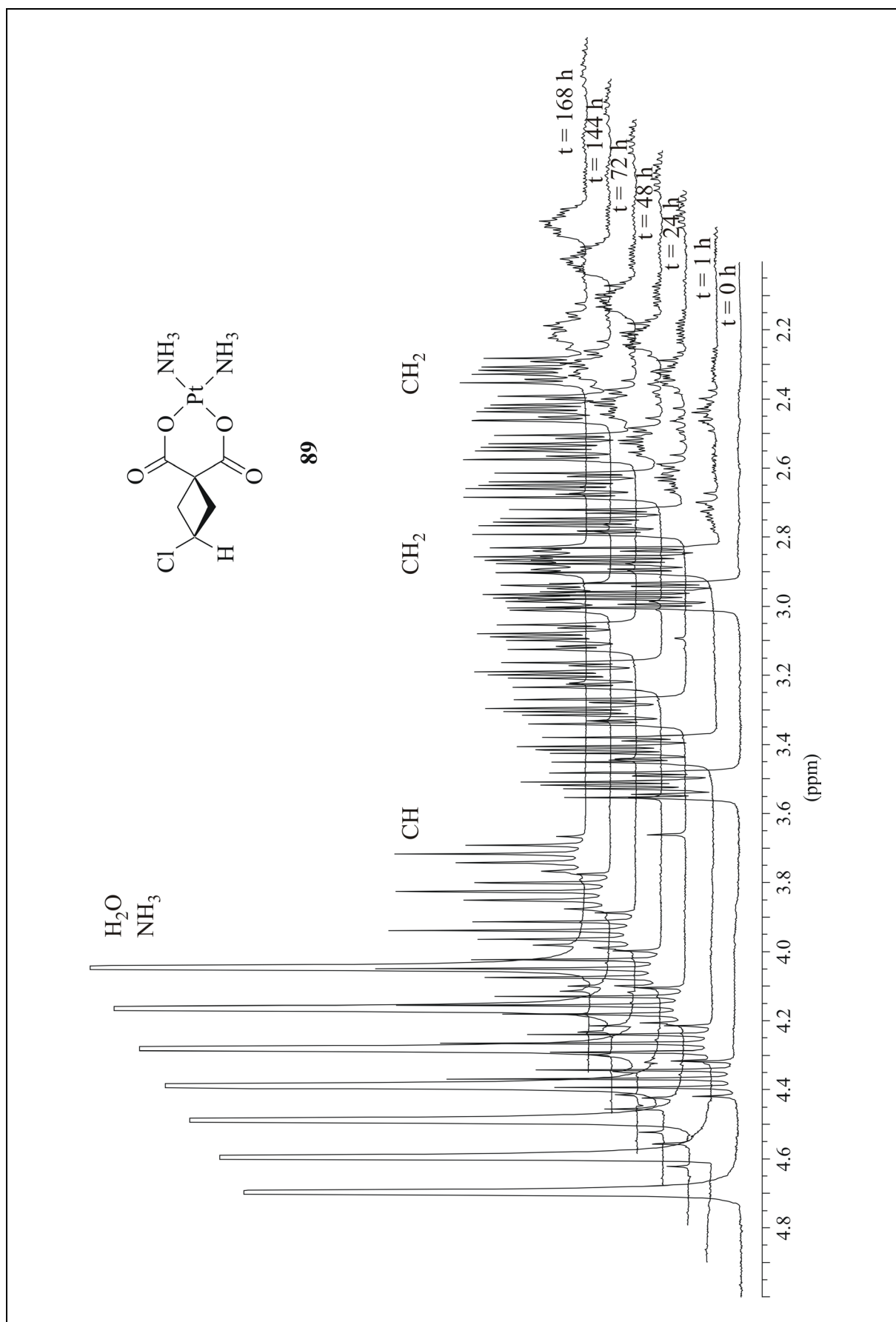


Abb. 85:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 24 °C, TMS extern) von **89**.

Die quantitative Auswertung dieser kinetischen Untersuchungen erfolgte in beiden Fällen durch Integration der entsprechenden CH<sub>2</sub>-Signale. Bei Carboplatin wurden die Integralflächen der Signalgruppen bei 2.80 und 2.26 ppm ins Verhältnis gesetzt, im Falle von **89** die Integrale bei 3.52/2.97 ppm und 2.84/2.53 ppm. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Stabilität von Carboplatin und **89** in 0.9 % NaCl-Lösung in D<sub>2</sub>O bei Raumtemperatur.

Zeit [h]	Carboplatin	<b>89</b>
0	100 %	100 %
1	97.8 %	92.4 %
24	94.3 %	82.1 %
48	91.9 %	76.2 %
72	90.2 %	72.2 %
144	86.7 %	62.2 %
168	85.5 %	61.1 %

Die für Carboplatin erhaltenen Werte korrelieren sehr gut mit den Resultaten der Stabilitätsuntersuchungen an Carboplatin-Infusionslösungen der Forschungsgruppe von R. GUST.<sup>[141]</sup>

Wie in Tabelle 3 dargestellt, ist die Stabilität von **89** und Carboplatin zeitabhängig. Bei Carboplatin bleibt der Gehalt auch nach einer Stunde Aufbewahrung in Lösung nahezu konstant, während von **89** nur noch 92.4 % des ursprünglichen Komplexes vorhanden sind. Im Verlauf des Experiments geht der Gehalt an **89** in 168 Stunden sogar bis auf 61.1 % zurück. Dagegen haben nach 168 Stunden nur etwa 14.5 % von Carboplatin mit Chlorid zu Cisplatin reagiert.

Da es sich bei Verbindung **89** um das Chlor-Derivat von Carboplatin handelt, gibt das in Kapitel 3.1.3 dargestellte Hydrolyseschema von Carboplatin einen Hinweis auf den Hydrolysemechanismus und mögliche Folgeprodukte, die in analoger Form auch bei **89** auftreten dürften.

Zusammenfassend ließ sich mit Hilfe der <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie nachweisen, dass in wässriger physiologischer Kochsalzlösung von **89** bereits nach einer Stunde Hydrolyseprodukte auftraten und im Verlauf von 168 Stunden ein etwa 40 %iger Abbau zu Cisplatin erfolgte. Somit ist **89** gegenüber Hydrolyse wesentlich sensitiver als Carboplatin. Durch den Chlor-substituenten wird die Elektronendichte an den Sauerstoffatomen der Carbonsäuregruppen vermindert und somit die Substitutionsgeschwindigkeit beeinflusst.

## 5 Pharmakologischer Teil

### 5.1 Allgemeines

Um die antiproliferierende Aktivität der neuartigen Porphyrinliganden und der entsprechenden Platin(II)-Komplexe mit unterschiedlichen Aminliganden zu bestimmen, wurde die Blasenkrebszelllinie J82 als In-vitro-Modell ausgewählt.

Diese Zelllinie stammt von einem 58jährigen kaukasischen Mann.<sup>[191]</sup> Bei diesem Tumor handelt es sich um ein anaplastisches Übergangszellkarzinom vom Hals der Harnblase.

Da die synthetisierten Verbindungen neben der zytostatischen auch eine phototoxische Wirkung entfalten, wird eine zweifache Behandlung der Zellen vorgenommen. So werden sie zunächst zur Bestimmung der zytostatischen Potenz zwei Tage mit der Substanz inkubiert, um anschließend noch mit einer IR-Lampe bestrahlt zu werden. Nach weiteren zwei Tagen Inkubation wird das Zellwachstum gestoppt und die Zelldichte bestimmt.

Um eine Differenzierung hinsichtlich des zytostatischen und phototoxischen Effekts der Substanzen zu erhalten, wird die gleiche Verbindung in einer Versuchsreihe nur auf ihre Zytotoxizität hin überprüft, indem man die Bestrahlung unterlässt. In einer zweiten Versuchsreihe wird danach bei gleichen Versuchsbedingungen, wie oben beschrieben, bestrahlt. Durch ein Screening aller Porphyrinliganden und Platin(II)-Komplexe werden die wirksamsten ermittelt, um sie dann zu eingehenderen Untersuchungen heranzuziehen.

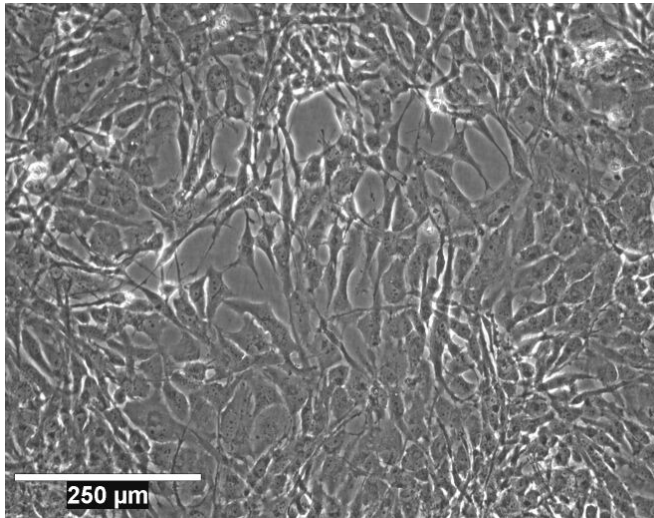
Sollte das grundlegende Konzept der additiven Wirkung aufgehen, müsste eine zusätzliche Wachstumshemmung durch die Bestrahlung erkennbar sein.

## 5.2 Die J82-Zelllinie

### 5.2.1 In-vitro-Morphologie

Die verwendete Zelllinie J82 (ATCC No. HTB-1) wurde von ATCC (*American Type Culture Collection*, Rockville, USA) bezogen.

Zur Charakterisierung der Zelllinie wurde die Morphologie der Zellkultur durch Aufnahme eines Phasenkontrastbilds festgehalten. Die in Abbildung 86 dargestellten J82-Zellen sind in



vitro relativ groß, haben meist spindelförmiges Aussehen und besitzen zum Teil ein stark ausgeprägtes Zytoplasma. Die Zellkerne sind relativ groß und weisen mehrere prominente Nucleoli auf. Die J82-Zelllinie zeigt keine Tendenz, Multilayer auszubilden. Damit wächst der Tumor in der Zellkultur als echte Monolayer mit meist epithelialer Struktur.

Abb. 86: In-vitro-Morphologie der J82-Zellen.

### 5.2.2 Kultivierung der Zelllinie

Die verwendeten Zellen wachsen als Monolayer in 75-cm<sup>2</sup>-Gewebekulturflaschen in wasserdampfgesättigter, 5 % CO<sub>2</sub>-haltiger Atmosphäre bei 37 °C. Als Nährmedium wird modifiziertes EMEM (*Eagle's Minimum Essential Medium*, Pulvermedium mit Earle's Salzen, L-Glutamin und nicht essentiellen Aminosäuren, Fa. Sigma) verwendet, das noch mit 10 mg·l<sup>-1</sup> Natriumpyruvat und zur Aufrechterhaltung eines konstanten pH-Wertes mit 2.2 g·l<sup>-1</sup> NaHCO<sub>3</sub> angereichert wird. Vor Gebrauch werden dem Kulturmedium 10 % fötales Kälberserum (FCS, *fetal calf serum*) zugesetzt.

Das Passagieren der Kulturen wird mittels Trypsin-EDTA-Lösung durchgeführt. Dazu saugt man zuerst das Medium ab. Anschließend werden die Zellen eine Minute mit Trypsin-EDTA-Lösung bis zur Trübung des Zellrasens inkubiert und nach dem Absaugen der Trypsin-EDTA-Lösung mit 5 ml frischem Medium vom Kulturflaschenboden gespült.

Ein Teil der homogenen Zellsuspension kann nun in eine 75-cm<sup>2</sup>-Kulturflasche mit 20 ml frischem Medium überführt und weiter kultiviert oder für einen Zellversuch ausgesät werden.

## 5.3 Chemosensitivitätstests

### 5.3.1 Aussaat der Zellen

Die am Boden einer Kulturflasche anhaftenden Zellen werden mit Trypsin-EDTA-Lösung behandelt und dadurch abgelöst. Die Zellsuspension verdünnt man derart, dass beim Pipettieren von 100 µl pro Loch auf der 96-Loch-Mikrotiterplatte unter dem Mikroskop bei 320facher Vergrößerung eine Aussaatdichte von ca. 15 Zellen pro Gesichtsfeld erreicht wird. Die beschickten Mikrotiterplatten werden umgehend in den Brutschrank gestellt und bei 37 °C in 5 % CO<sub>2</sub> und wasserdampfgesättigter Atmosphäre inkubiert. Die für den Versuchsstart erforderliche Zelldichte ist in der Regel nach 2-3 Tagen erreicht.

### 5.3.2 Herstellung und Lagerung der Wirkstofflösungen

Die Stammlösungen der Zytostatika werden in Konzentrationen von  $5 \cdot 10^{-3}$  M und  $10^{-2}$  M mit DMF, DMSO bzw. im Falle wasserlöslicher Verbindungen mit H<sub>2</sub>O als Solvens bei -20 °C gelagert. Niedrigere Konzentrationen der Wirkstofflösungen werden durch Verdünnen mit dem entsprechenden Solvens hergestellt. Wässrige Lösungen wurden vor Gebrauch steril filtriert.

### 5.3.3 Substanzzugabe

Nach 2-3 Tagen, je nach Wachstumsverhalten der Zellen, wird das alte Medium vorsichtig mit einer Pasteurpipette abgesaugt und gegen testsubstanzhaltiges Kulturmedium (200 µl pro Loch) ersetzt. Alle Lösungen der zu untersuchenden Verbindungen werden unmittelbar vor Gebrauch 1:1000 mit dem Medium verdünnt. Die Kontrollspalten werden mit Medium gefüllt, welchem das jeweilige Lösungsmittel der Testsubstanzen anteilig zugesetzt wird. Anschließend werden die Kulturplatten zurück in den Brutschrank gestellt. Zum Zeitpunkt der Substanzzugabe muss das Zellwachstum auf der Kontrollplatte abgestoppt werden, um einen Wert für die anfängliche Zelldichte zu erhalten.

### 5.3.4 Bestrahlung

Für die Bestrahlung der 96-Loch-Mikrotiterplatten-Kulturen wurde der von C. LOTTNER<sup>[192]</sup> konstruierte Aufbau verwendet, der es ermöglicht, jedes einzelne Mikrotiterloch mit derselben Lichtintensität zu bestrahlen. Als Lichtquelle diente eine Waldmann PDT 700-Lampe, die mit Hilfe einer Metallhalogenlampe und dichroitischen Kantenfiltern inkohärentes Licht im Wellenlängenbereich von 600 bis 730 nm aussendet.

Die Mikrotiterplatten wurden in eine schwarz lackierte 96-Loch-Aluminiumschablone gesetzt, wobei die gestanzten Löcher der Aluminiumschablone genau mit den 96 Löchern der Mikrotiterplatte fluchten, um Streuungseffekte innerhalb der Mikrotiterplatte durch seitlich einfallendes Licht zu minimieren. Die Bestrahlung dieser Einheit mit der Waldmann PDT 700-Lampe erfolgte von unten, wodurch gewährleistet werden kann, dass jedes Loch mit derselben Lichtintensität bestrahlt wird.

Bei einem Abstand von 50 cm zwischen dem Lampenauslass und der Unterkante der Mikrotiterplatte ergibt sich eine Leistungsdichte von etwa  $40 \text{ mW/cm}^2$ , was bei einer 10minütigen Bestrahlungszeit eine Energiedichte von  $24 \text{ J/cm}^2$  bedeutet. Ergänzend sei bemerkt, dass in der Literatur Bestrahlungsversuche im Rahmen von Zellkulturexperimenten mit Energiedichten von ebenfalls  $24 \text{ J/cm}^2$  bzw.  $48 \text{ J/cm}^2$  beschrieben sind.<sup>[193]</sup>

Die Bestrahlung erfolgt 48 Stunden nach der Substanzzugabe, wobei parallel immer unbestrahlte 96-Loch-Mikrotiterplatten mitgeführt werden. Diese sogenannten Dunkelkontrollen wurden mit Ausnahme der Bestrahlung gleich behandelt.

### 5.3.5 Aufarbeitung des Zellversuchs und Messung der Zelldichte

Zur Fixierung der am Boden anhaftenden Zellen werden die Kulturplatten aus dem Brutschrank genommen, vom Medium befreit und pro Loch mit 100 µl einer frisch bereiteten 1 %igen Glutardialdehyd-Lösung in isotonischer, gepufferter Kochsalzlösung (PBS, *phosphate buffered saline*) versetzt. Nach 25-30 Minuten wird das Fixativ abgeschüttet und durch 180 µl PBS-Lösung ersetzt. Die derart präparierten Platten können bis zur Färbung im Kühlschrank bei 4 °C aufbewahrt werden.

Für die Messung der Zelldichte werden alle Kulturplatten eines Versuchs gleichzeitig angefärbt. Dazu wird der PBS-Puffer abgegossen und gegen 100 µl einer wässrigen 0.02 %igen Lösung von Kristallviolett (Hexamethyl-*p*-rosaniliniumchlorid) ausgetauscht. Nach exakt 20 Minuten schüttet man die Färbelösung ab. Zur Entfernung überschüssigen Farbstoffs werden

die Platten dreimal mit demineralisiertem Wasser gewaschen, wobei beim letzten Waschvorgang das Wasser 20 Minuten die Zellen bedecken soll. Das Wasser wird anschließend entfernt und die Platten werden vorsichtig trockengeklopft.

Um bei der nachfolgenden photometrischen Messung Streulichteffekte zu vermeiden, wurde der in den Zellen vor allem an Nukleoproteine gebundene Farbstoff durch Zugabe von 180 µl 70 %igem Ethanol und durch anschließendes Schütteln (2-3 Stunden) möglichst quantitativ in Lösung gebracht. Dabei erfolgt eine Lyse der Zellen.

Die optische Dichte wird im Mikrotiterplatten-Autoreader (Biotek EL 309) bei  $\lambda = 578 \text{ nm}$  vermessen. Die Auswertung der Messdaten erfolgte mit Hilfe eines hierfür entwickelten Rechenprogramms.<sup>[194]</sup> Nach Leerwertkorrektur der einzelnen Extinktionen wurde von korrespondierenden Messwerten die mittlere optische Dichte und die Standardabweichung errechnet. Werte außerhalb des Konfidenzintervalls (95 %) wurden aus dem Messwertkollektiv entfernt. Anschließend erfolgte erneut die Berechnung des Mittelwerts und der Standardabweichung. Die Intensität der Zellfärbung ist dabei der Zellzahl direkt proportional.<sup>[195]</sup>

### 5.3.6 Bestimmung der Wirksamkeit der Testsubstanzen

Die zytotoxische Wirkung von Testsubstanzen lässt sich in vier Gruppen einteilen:

- *Keine Wirkung* – eine signifikante Änderung der Wachstumskurve im Vergleich zur Kontrolle ist nicht erkennbar.
- *Wachstumshemmende Wirkung* – die Zellen werden geschädigt und zeigen ein langsames Wachstum als die Kontrolle, erreichen aber schließlich den Kontrollwert.
- *Zytostatische Wirkung* – die Zellteilung wird verhindert, die Zellmasse bleibt im Vergleich zum Versuchsstart konstant.
- *Zytozide Wirkung* – die Substanzen bewirken den Tod und die Lyse der Zellen, die Zellmasse fällt während der Inkubation unter den Anfangswert.



Aus der durch Messung der optischen Dichte bestimmten Zellzahl lässt sich der T/C-Wert berechnen, der ein Maß für die Wirksamkeit der eingesetzten Substanzen darstellt und folgendermaßen berechnet wird:

$$T/C_{\text{corr.}} [\%] = \frac{T - C_0}{C - C_0} \cdot 100 [\%]$$

T = Zelldichte nach Einwirkung der Testsubstanz

C = Zelldichte der Kontrolle

C<sub>0</sub> = Anfangszelldichte der Kontrollplatte

Das Ausmaß zytozyder Substanzwirkungen wird unabhängig vom Wachstum der Kontrolle berechnet:

$$\text{Zytozidie} [\%] = \frac{C_0 - T}{C_0} \cdot 100 [\%]$$

Die T/C-Werte geben die prozentuale Hemmung des Zellwachstums im Vergleich zu einer Referenz an. Dabei bedeutet 0 % ein zum Stillstand gekommenes Zellwachstum, während 100 % ein der unbehandelten Referenzplatte entsprechendes Wachstum anzeigt. Gemäß der Definition des T/C-Wertes sind auch Werte über 100 % möglich. Diese signalisieren ein stimulierte Zellwachstum durch den Wirkstoff. Negative Werte ergeben sich durch eine geringere Zelldichte als auf der Referenzplatte, d. h. die Substanzen üben keinen zytostatischen, sondern einen zytotoxischen Effekt aus. Somit stellen T/C-Werte um 0 % eine optimale Wirksamkeit der Substanzen dar.

### 5.3.7 Screening

Um in vitro das Ansprechverhalten der verwendeten Zelllinie gegenüber verschiedenen Chemotherapeutika zu testen, werden je zwei vertikale Reihen (16 Löcher) der 96-Loch-Mikrotiterplatten mit der gleichen Konzentration einer Substanz befüllt. Als Kontrollkulturen enthalten die Reihen 5 und 6 jeder Platte nur das jeweilige Lösungsmittel der Testsubstanzen in frischem Medium. Um das Zellwachstum mit und ohne Bestrahlung beobachten zu können, werden die Platten in doppelter Ausführung präpariert. Eine zusätzliche Platte dient zur Bestimmung der initialen Zelldichte zum Zeitpunkt der Substanzzugabe t<sub>0</sub>. Die Bestrahlung erfolgt 48 Stunden nach Substanzzugabe. Zwei Tage später wird das Experiment abgestoppt und die Zelldichte bestimmt.

Im Rahmen dieses ersten Screenings wurden nicht nur die Porphyrinplatin(II)-Komplexe **95-118** sowie die zugehörigen Liganden **69-77**, **81**, **82** und **85**, sondern auch die nichtporphyrinoiden Carboplatin-artigen Platin(II)-Komplexe **89**, **90** und **92-94** getestet. Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin und Hämatoporphyrin dienten hierbei als Vergleichssubstanzen. Alle Proben wurden in vier verschiedenen Konzentrationen von  $5 \cdot 10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $5 \cdot 10^{-6}$  und  $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$  eingesetzt. Als Solvens für die Wirkstoff-Stammlösungen wurde, soweit nichts anderes angegeben ist, DMF verwendet. Die genannten Zahlenwerte entsprechen den oben definierten T/C-Werten.

Die Tabellen 4 und 5 enthalten die Testergebnisse für die freien Porphyrinliganden und die Referenz Hämatoporphyrin mit und ohne Bestrahlung.

Tabelle 4: T/C-Werte für die Liganden **69-77**, **81**, **82**, **85** und Hämatoporphyrin (HP) ohne Bestrahlung.

	ohne Bestrahlung			
$\frac{c}{10^{-6} \cdot \text{mol} \cdot \text{l}^{-1}}$	0.5	1	5	10
<b>69</b>	$115.5 \pm 27.2$	$86.6 \pm 26.3$	$81.2 \pm 24.3$	$79.5 \pm 20.0$
<b>70</b>	$104.9 \pm 24.7$	$101.9 \pm 20.4$	$98.1 \pm 24.3$	$85.8 \pm 24.9$
<b>71</b>	$94.3 \pm 18.6$	$88.9 \pm 20.3$	$101.0 \pm 22.6$	$108.5 \pm 25.7$
<b>72</b>	$104.2 \pm 24.4$	$89.5 \pm 20.1$	$94.6 \pm 21.7$	$98.6 \pm 20.4$
<b>73</b>	$89.9 \pm 21.6$	$111.9 \pm 26.7$	$96.8 \pm 20.3$	$92.4 \pm 18.9$
<b>74</b>	$100.1 \pm 22.9$	$94.0 \pm 19.7$	$109.3 \pm 25.6$	$108.2 \pm 26.6$
<b>75</b>	$112.1 \pm 26.7$	$93.6 \pm 18.0$	$94.0 \pm 14.9$	$100.9 \pm 16.9$
<b>76</b>	$98.2 \pm 9.4$	$103.0 \pm 8.3$	$103.0 \pm 8.1$	$103.3 \pm 8.2$
<b>77</b>	$101.9 \pm 8.4$	$97.1 \pm 9.7$	$96.7 \pm 10.1$	$105.4 \pm 8.3$
<b>81</b>	$96.9 \pm 7.7$	$100.3 \pm 6.8$	$98.7 \pm 14.0$	$97.3 \pm 10.1$
<b>82</b>	$97.0 \pm 10.9$	$99.4 \pm 9.9$	$99.5 \pm 11.4$	$87.8 \pm 10.9$
<b>85</b>	$94.9 \pm 7.4$	$94.0 \pm 7.9$	$96.0 \pm 8.0$	$98.9 \pm 6.8$
<b>HP</b>	$98.3 \pm 12.1$	$94.0 \pm 11.4$	$61.4 \pm 7.4$	$39.9 \pm 6.1$

Tabelle 5: T/C-Werte für die Liganden **69-77**, **81**, **82**, **85** und Hämatoporphyrin (HP) mit Bestrahlung.

	mit Bestrahlung			
$\frac{c}{10^{-6} \cdot \text{mol} \cdot \text{l}^{-1}}$	<b>0.5</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>10</b>
<b>69</b>	27.4 ± 14.4	4.8 ± 4.2	-32.6 ± 1.1	-22.3 ± 1.2
<b>70</b>	80.6 ± 26.1	45.9 ± 20.5	3.3 ± 11.1	5.8 ± 6.9
<b>71</b>	84.7 ± 23.0	92.3 ± 12.4	11.7 ± 11.4	16.8 ± 9.8
<b>72</b>	90.3 ± 20.1	54.1 ± 19.7	2.9 ± 4.3	13.1 ± 7.9
<b>73</b>	122.6 ± 26.6	126.0 ± 33.5	57.5 ± 21.6	15.5 ± 6.4
<b>74</b>	95.0 ± 17.5	94.9 ± 15.6	90.6 ± 17.6	80.7 ± 18.8
<b>75</b>	101.7 ± 21.8	92.1 ± 17.9	95.0 ± 16.4	86.4 ± 15.5
<b>76</b>	92.1 ± 6.9	67.0 ± 16.3	27.7 ± 5.3	23.0 ± 4.3
<b>77</b>	89.9 ± 7.1	93.1 ± 7.5	52.8 ± 13.8	34.1 ± 10.5
<b>81</b>	90.1 ± 9.2	61.5 ± 23.9	9.0 ± 7.1	-54.5 ± 0.7
<b>82</b>	97.1 ± 6.8	99.3 ± 6.8	95.6 ± 9.9	91.4 ± 7.5
<b>85</b>	85.6 ± 8.2	91.6 ± 9.7	25.0 ± 4.6	-3.3 ± 2.2
<b>HP</b>	92.7 ± 9.4	74.1 ± 13.3	-19.1 ± 3.4	-52.9 ± 1.2

Die Porphyrindicarbonsäureliganden weisen, wie aus Tabelle 4 hervorgeht, innerhalb der Fehlergrenzen praktisch keine Dunkeltoxizität auf. Bei der photodynamischen Aktivität stehen besonders die Liganden **69**, **70**, **72**, **76** und **81** hervor. Diese Liganden übertreffen die Phototoxizität von Hämatoporphyrin bereits bei einer Konzentration von  $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ , was vermutlich auf die besseren photophysikalischen Eigenschaften von Tetraarylporphyrinen gegenüber Hämatoporphyrin-Derivaten zurückzuführen ist, wie in Kapitel 4.3 näher untersucht wurde. Bei den Liganden **71**, **73** und **85** ist eine gute photodynamische Aktivität in den Konzentrationen  $5 \cdot 10^{-6}$  und  $10^{-5} \text{ M}$  zu beobachten. Sehr schön zu erkennen ist das konzentrationsabhängige Wirkprofil von Hämatoporphyrin. Während der photodynamische Effekt bei den Konzentrationen von  $5 \cdot 10^{-7}$  und  $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$  zu vernachlässigen ist, zeigt sich bei  $5 \cdot 10^{-6}$  und  $10^{-5} \text{ M}$  Lösungen eine ausgeprägte lichtinduzierte Toxizität.

Die Testdaten der porphyrinoiden Diamminplatin(II)-Komplexe **95-106** sowie der nicht-porphyrinoiden Diamminplatin(II)-Komplexe **89** und **90** sind in den Tabellen 6 und 7 zusammen mit den Werten für Cisplatin und Carboplatin als Bezugsgrößen angegeben.

Tabelle 6: T/C-Werte für die Diamminplatin(II)-Komplexe **89**, **90** und **95-106** sowie Cisplatin und Carboplatin ohne Bestrahlung.

ohne Bestrahlung				
$\frac{c}{10^{-6} \cdot \text{mol} \cdot \text{l}^{-1}}$	0.5	1	5	10
<b>95</b>	91.3 ± 22.7	89.5 ± 17.6	48.4 ± 14.0	13.8 ± 8.6
<b>96</b>	95.2 ± 16.7	99.7 ± 15.1	13.5 ± 8.4	4.6 ± 3.0
<b>97</b>	104.5 ± 23.0	93.5 ± 20.3	35.0 ± 10.6	2.0 ± 1.4
<b>98</b>	85.9 ± 15.4	75.6 ± 12.9	1.5 ± 3.8	-24.6 ± 0.8
<b>99</b>	106.3 ± 11.1	90.3 ± 17.9	96.2 ± 21.1	81.1 ± 16.7
<b>100</b>	74.5 ± 17.8	73.9 ± 21.7	5.5 ± 4.4	-22.0 ± 2.1
<b>101</b>	72.1 ± 22.2	48.0 ± 16.7	-14.6 ± 1.6	-29.5 ± 2.3
<b>102</b>	83.4 ± 9.9	66.9 ± 10.1	3.6 ± 3.8	-37.9 ± 0.6
<b>103</b>	87.0 ± 5.7	76.1 ± 9.0	8.2 ± 7.3	-25.9 ± 2.6
<b>104</b>	85.7 ± 10.1	72.9 ± 10.6	15.1 ± 11.5	-33.1 ± 1.5
<b>105<sup>a</sup></b>	109.8 ± 12.0	96.2 ± 6.9	97.0 ± 6.1	87.6 ± 7.7
<b>106</b>	80.0 ± 11.9	64.2 ± 33.1	-41.0 ± 0.8	-42.2 ± 1.3
<b>Cisplatin</b>	69.5 ± 13.0	34.8 ± 13.0	-50.0 ± 3.0	-62.9 ± 1.0
<b>Carboplatin<sup>β</sup></b>	94.4 ± 14.0	95.5 ± 12.3	83.3 ± 13.2	49.8 ± 10.6
<b>89<sup>β</sup></b>	115.3 ± 13.8	93.4 ± 16.1	44.3 ± 22.7	4.1 ± 5.0
<b>90<sup>β</sup></b>	105.2 ± 11.3	110.2 ± 11.8	71.4 ± 19.6	41.6 ± 21.5

<sup>a</sup>Der Komplex **105** wurde in DMSO vermessen.

<sup>β</sup>Die Komplexe Carboplatin, **89** und **90** wurden in Wasser getestet.

Tabelle 7: T/C-Werte für die Diamminplatin(II)-Komplexe **89**, **90** und **95-106** sowie Cisplatin und Carboplatin mit Bestrahlung.

$\frac{c}{10^{-6} \cdot \text{mol} \cdot \text{l}^{-1}}$	mit Bestrahlung			
	<b>0.5</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>10</b>
<b>95</b>	70.2 ± 19.5	88.3 ± 21.8	12.9 ± 9.4	-5.9 ± 2.0
<b>96</b>	32.8 ± 17.8	23.3 ± 10.6	-8.5 ± 1.5	-23.3 ± 2.3
<b>97</b>	96.5 ± 23.3	77.8 ± 13.8	-4.1 ± 2.7	-15.1 ± 0.8
<b>98</b>	79.5 ± 16.5	40.2 ± 17.1	-31.6 ± 1.8	-17.6 ± 1.6
<b>99</b>	95.5 ± 19.6	94.3 ± 20.6	45.7 ± 22.6	23.2 ± 12.0
<b>100</b>	83.4 ± 21.0	74.1 ± 20.7	2.7 ± 2.2	-35.2 ± 1.3
<b>101</b>	67.8 ± 17.2	46.2 ± 16.4	-16.7 ± 2.2	-44.2 ± 1.2
<b>102</b>	61.0 ± 14.3	44.2 ± 17.8	-36.1 ± 1.9	-49.8 ± 0.6
<b>103</b>	78.1 ± 9.1	60.8 ± 10.2	-10.9 ± 3.3	-31.8 ± 1.6
<b>104</b>	73.8 ± 14.7	34.0 ± 15.2	-36.2 ± 3.6	-52.1 ± 0.6
<b>105<sup>a</sup></b>	101.2 ± 9.9	103.3 ± 8.6	95.7 ± 8.1	89.1 ± 7.4
<b>106</b>	45.5 ± 19.7	62.9 ± 39.5	-55.0 ± 0.8	-57.2 ± 0.8
<b>Cisplatin</b>	65.1 ± 9.9	40.3 ± 13.9	-41.9 ± 4.1	-61.2 ± 0.8
<b>Carboplatin<sup>b</sup></b>	103.4 ± 10.9	92.6 ± 14.0	87.3 ± 8.2	65.2 ± 11.9
<b>89<sup>b</sup></b>	111.3 ± 9.3	90.2 ± 12.7	47.3 ± 27.3	4.7 ± 6.1
<b>90<sup>b</sup></b>	99.2 ± 13.6	108.5 ± 11.6	72.0 ± 12.2	42.6 ± 30.7

<sup>a</sup>Der Komplex **105** wurde in DMSO vermessen.<sup>b</sup>Die Komplexe Carboplatin, **89** und **90** wurden in Wasser getestet.

Die porphyrinoiden Diamminplatin(II)-Komplexe **95-101** zeigen eine ausgeprägte Additivität zytostatischer und photodynamischer Effekte. Die Unterschiede zwischen bestrahlter und unbestrahlter Probe kristallisieren sich besonders bei den Konzentrationen  $5 \cdot 10^{-6}$  und  $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$  heraus. Bei den Porphyrinplatin-Komplexen **102** und **103** ergibt sich nur in der Konzentration  $5 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$  ein merklicher Bestrahlungseffekt. Eine deutliche Hemmung des Zellwachstums

bereits ohne Bestrahlung ist auch bei **104** und **106** zu erkennen, die durch eine starke photodynamische Wirkung ergänzt wird.

In einer weiteren Testreihe wurde das In-vitro-Verhalten der porphyrinoiden Diaminplatin(II)-Komplexe **107-118** und der nichtporphyrinoiden Diaminplatin(II)-Komplexe **92-94** ermittelt. Die Ergebnisse können den Tabellen 8 und 9 entnommen werden.

Tabelle 8: T/C-Werte für die Diaminplatin(II)-Komplexe **92-94** und **107-118** ohne Bestrahlung.

	ohne Bestrahlung			
$\frac{c}{10^{-6} \cdot \text{mol} \cdot \text{l}^{-1}}$	0.5	1	5	10
<b>107</b>	42.6 ± 12.4	19.5 ± 8.2	3.0 ± 2.9	3.8 ± 1.2
<b>108</b>	37.7 ± 14.5	20.5 ± 12.2	1.7 ± 4.7	-17.0 ± 1.5
<b>109</b>	42.9 ± 12.0	23.2 ± 8.2	-23.1 ± 1.7	-19.9 ± 1.5
<b>110</b>	64.4 ± 17.0	49.5 ± 23.0	-4.0 ± 5.1	-28.2 ± 1.3
<b>111</b>	69.6 ± 21.6	60.1 ± 18.5	23.2 ± 8.6	15.7 ± 6.8
<b>112</b>	64.5 ± 9.4	46.9 ± 12.2	17.6 ± 10.2	6.9 ± 5.5
<b>113</b>	71.9 ± 16.7	39.2 ± 13.1	9.7 ± 7.7	4.6 ± 5.0
<b>114</b>	30.8 ± 6.4	20.0 ± 3.2	-4.4 ± 1.6	-26.1 ± 1.9
<b>115</b>	40.7 ± 5.0	24.8 ± 2.5	7.4 ± 1.5	-1.9 ± 2.0
<b>116</b>	13.2 ± 2.9	11.7 ± 4.5	-7.0 ± 2.6	-22.2 ± 3.6
<b>117<sup>a</sup></b>	105.9 ± 13.9	106.4 ± 12.4	87.6 ± 15.9	56.1 ± 11.4
<b>118</b>	84.2 ± 18.2	80.0 ± 15.8	26.0 ± 14.5	2.5 ± 2.2
<b>Cisplatin</b>	69.5 ± 13.0	34.8 ± 13.0	-50.0 ± 3.0	-62.9 ± 1.0
<b>92</b>	87.2 ± 14.6	63.4 ± 13.1	31.5 ± 11.0	14.5 ± 4.5
<b>93</b>	64.7 ± 11.3	33.1 ± 10.6	10.5 ± 3.5	-1.3 ± 3.3
<b>94</b>	52.4 ± 11.8	51.6 ± 10.7	14.3 ± 4.2	7.2 ± 3.9

<sup>a</sup>Der Komplex **117** wurde in DMSO vermessen.

Tabelle 9: T/C-Werte für die Diaminplatin(II)-Komplexe **92-94** und **107-118** mit Bestrahlung.

	mit Bestrahlung			
$\frac{c}{10^{-6} \cdot \text{mol} \cdot \text{l}^{-1}}$	<b>0.5</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>10</b>
<b>107</b>	$6.6 \pm 7.2$	$-29.9 \pm 2.2$	$-7.8 \pm 1.2$	$4.8 \pm 1.8$
<b>108</b>	$38.1 \pm 13.6$	$1.0 \pm 3.1$	$-28.4 \pm 1.2$	$-14.5 \pm 1.8$
<b>109</b>	$35.8 \pm 10.6$	$19.8 \pm 8.4$	$-42.7 \pm 1.4$	$-35.2 \pm 1.2$
<b>110</b>	$60.3 \pm 18.2$	$37.2 \pm 28.4$	$-42.2 \pm 1.1$	$-37.1 \pm 0.9$
<b>111</b>	$80.5 \pm 14.8$	$62.3 \pm 27.8$	$17.7 \pm 7.4$	$2.2 \pm 6.0$
<b>112</b>	$58.5 \pm 19.0$	$33.6 \pm 10.8$	$15.0 \pm 8.6$	$4.9 \pm 4.2$
<b>113</b>	$71.4 \pm 23.6$	$35.5 \pm 17.2$	$9.3 \pm 6.1$	$3.4 \pm 4.8$
<b>114</b>	$19.6 \pm 6.9$	$1.8 \pm 3.2$	$-38.1 \pm 0.8$	$-39.9 \pm 1.3$
<b>115</b>	$37.1 \pm 7.4$	$15.2 \pm 4.8$	$-26.4 \pm 1.0$	$-35.0 \pm 0.7$
<b>116</b>	$10.7 \pm 4.9$	$-6.0 \pm 3.3$	$-40.5 \pm 0.6$	$-45.9 \pm 0.7$
<b>117<sup>a</sup></b>	$105.2 \pm 11.5$	$94.9 \pm 10.3$	$79.8 \pm 12.5$	$52.9 \pm 15.3$
<b>118</b>	$70.7 \pm 33.4$	$12.7 \pm 5.6$	$-35.6 \pm 1.6$	$-19.7 \pm 1.5$
<b>Cisplatin</b>	$65.1 \pm 9.9$	$40.3 \pm 13.9$	$-41.9 \pm 4.1$	$-61.2 \pm 0.8$
<b>92</b>	$91.3 \pm 14.6$	$67.5 \pm 12.7$	$27.6 \pm 12.1$	$14.4 \pm 5.0$
<b>93</b>	$62.9 \pm 14.4$	$32.4 \pm 7.7$	$12.2 \pm 6.1$	$2.3 \pm 3.5$
<b>94</b>	$55.1 \pm 11.4$	$61.7 \pm 13.3$	$15.0 \pm 5.0$	$7.4 \pm 2.9$

<sup>a</sup>Der Komplex **117** wurde in DMSO vermessen.

Die porphyrinoiden Diaminocyclohexanplatin(II)-Komplexe **107-113** zeigen ohne Bestrahlung eine deutliche zytostatische Wirkung, die in ihrem konzentrationsabhängigen Wirkprofil mit Cisplatin vergleichbar ist. Bei Bestrahlung übertreffen die Verbindungen **107** und **108** die wachstumshemmende Wirkung von Cisplatin insbesondere in niedrigen Konzentrationen.

Herauszuheben sind auch die Verbindungen **114** und **115**, die bereits bei Konzentrationen von  $5 \cdot 10^{-7}$  und  $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$  eine ausgeprägte Wirksamkeit im Dunklexperiment zeigen, wobei die im Bestrahlungsversuch hinzukommende Phototoxizität sehr gut zu erkennen ist. Eine Kon-

zentration von 5  $\mu\text{M}$  führt zu zytoziden Wirkungen. Bei den Komplexen **116** und **118** tritt im Dunkelexperiment eine gute zytostatische Wirkung auf. Bestrahlung steigert den proliferationshemmenden Effekt insbesondere bei **118** in der Konzentration 1  $\mu\text{M}$  deutlich. Die nicht-porphyrinoiden Carboplatin-artigen Komplexe **92** bis **94** übertreffen die wachstumshemmende Wirkung von Carboplatin bei allen getesteten Konzentrationen deutlich.

In den Abbildungen 87 und 88 findet sich ein Vergleich der Testergebnisse ausgewählter Porphyrinplatin(II)-Komplexe und der zugehörigen Liganden. Bei Wirkstoffkonzentrationen von  $5 \cdot 10^{-7}$  und  $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$  weisen die Porphyrinliganden **69**, **70**, **76** und **77** keine Dunkeltoxizität auf. Durch Bestrahlung ließ sich der phototoxische Effekt besonders bei **69** steigern. Die Diamminplatin(II)-Komplexe **95**, **96**, **102** und **103** zeigten in 0.5 und 1  $\mu\text{M}$  Konzentration eine schwache Dunkeltoxizität, die nur geringfügig größer war als die der Liganden. Im Gegensatz dazu konnte bei den analogen Porphyrinplatin(II)-Komplexen **107**, **108**, **114** und **115** mit ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan als Nichtabgangsgruppe bereits ohne Bestrahlung eine

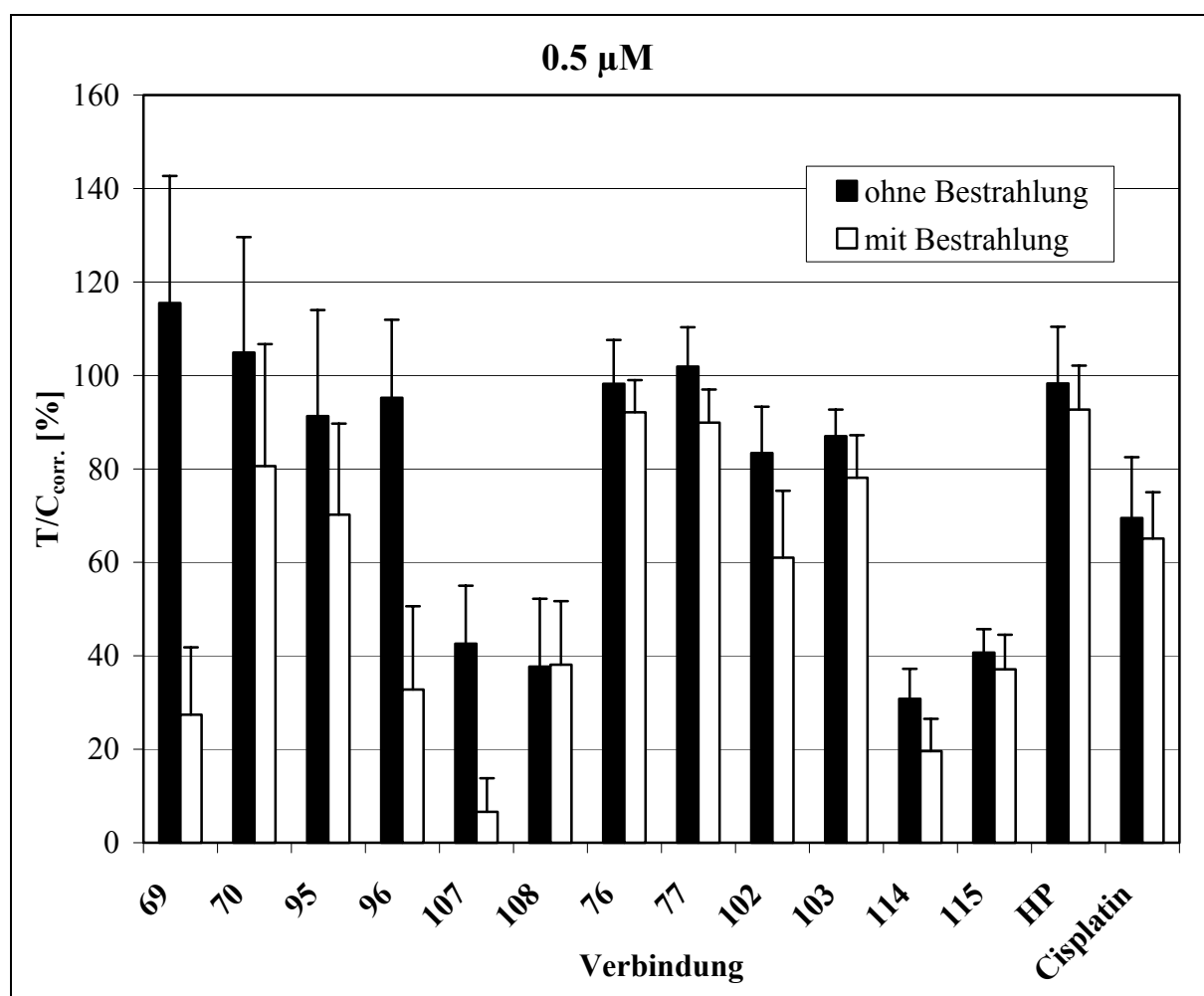


Abb. 87: Testergebnisse für die Diamminplatin(II)-Komplexe **95**, **96**, **102** und **103** und die Diamminplatin(II)-Komplexe **107**, **108**, **114** und **115** im Vergleich mit den entsprechenden Porphyrinliganden **69**, **70**, **76** und **77** in der Konzentration 0.5  $\mu\text{M}$ .



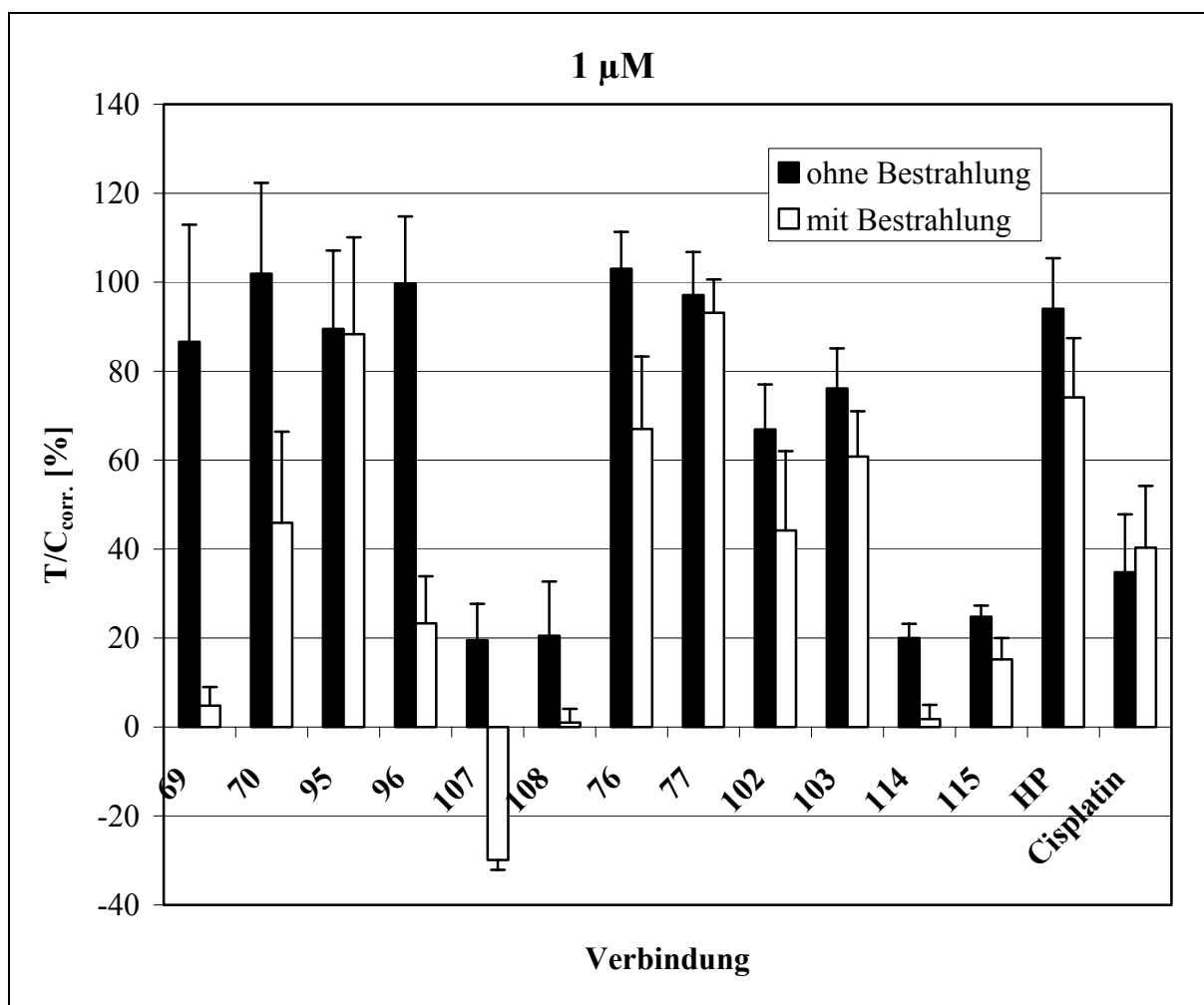


Abb. 88: Testergebnisse für die Diamminplatin(II)-Komplexe **95**, **96**, **102** und **103** und die Diaminplatin(II)-Komplexe **107**, **108**, **114** und **115** im Vergleich mit den entsprechenden Porphyrinliganden **69**, **70**, **76** und **77** in der Konzentration 1 µM.

starke zytotoxische Wirkung festgestellt werden, wobei der T/C-Wert von Cisplatin deutlich übertroffen wurde. Ein stark ausgeprägter Effekt auf die Proliferation der J82-Zellen bei Bestrahlung wurde insbesondere bei **107** in einer Dosierung von 0.5 µM und bei **108**, **114** und **115** in 1 µM Lösungen beobachtet.

Besonders interessante Ergebnisse ergaben sich auch bei den nichtporphyrinoiden Carboplatin-artigen Komplexen **89**, **90** und **92** bis **94**. Eine Zusammenstellung der Testergebnisse für die Konzentrationen 1 µM und 5 µM findet sich in den Abbildungen 89 und 90. Während bei den Diamminplatin(II)-Komplexen **89**, **90** und Carboplatin bei einer Wirkstoffkonzentration von  $10^{-6}$  mol·l<sup>-1</sup> keine Hemmung der Zellteilung zu beobachten ist, ergeben sich bei **92** bis **94** T/C-Werte von 30 bis 60 %. Auch bei höheren Konzentrationen ist die zytostatische Aktivität der Diamminocyclohexanplatin(II)-Komplexe stets größer als die der Diamminanaloga. Die größte Wirksamkeit wurde jeweils mit den Chlor-Derivaten **89** und **93** erreicht.

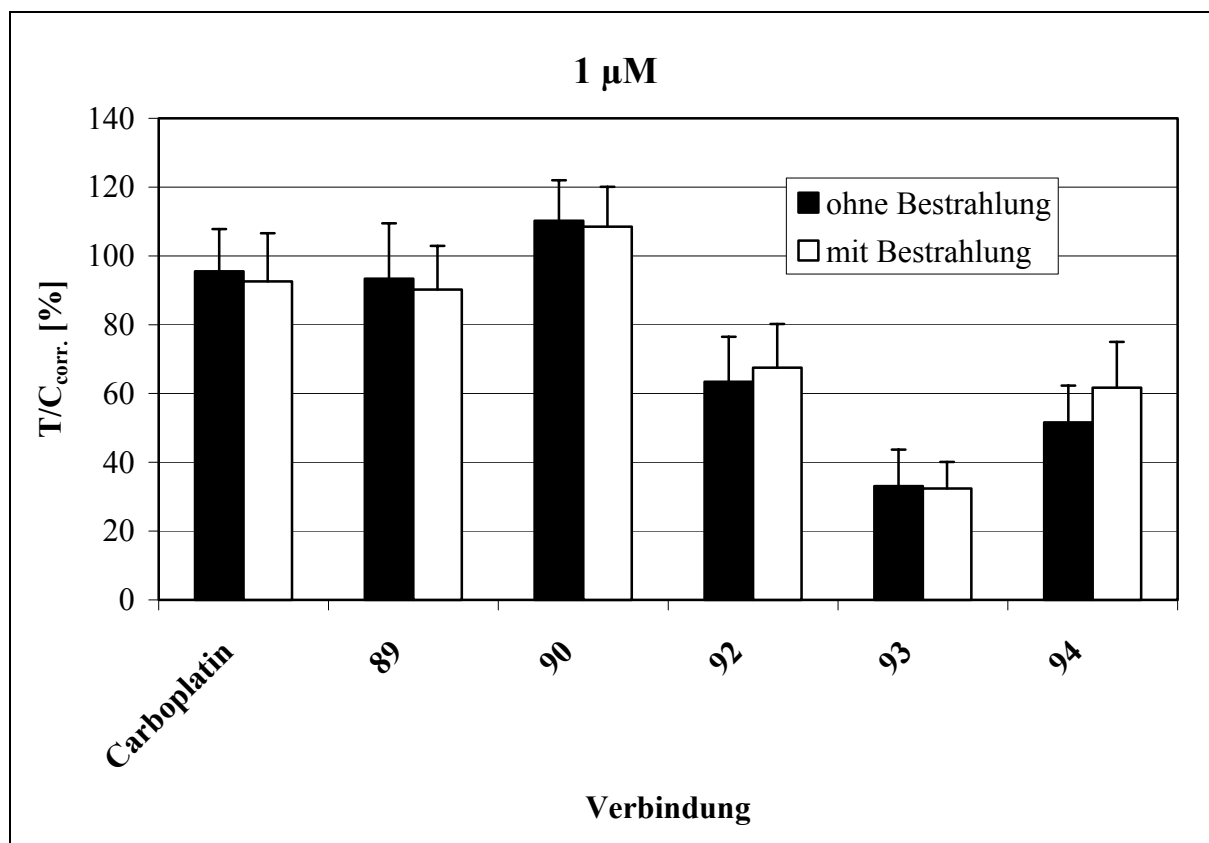


Abb. 89: Testergebnisse für die Carboplatin-artigen Diamminplatin(II)-Komplexe **89** und **90** und die Diamminplatin(II)-Komplexe **92-94** mit Carboplatin als Referenz in der Konzentration 1  $\mu$ M.

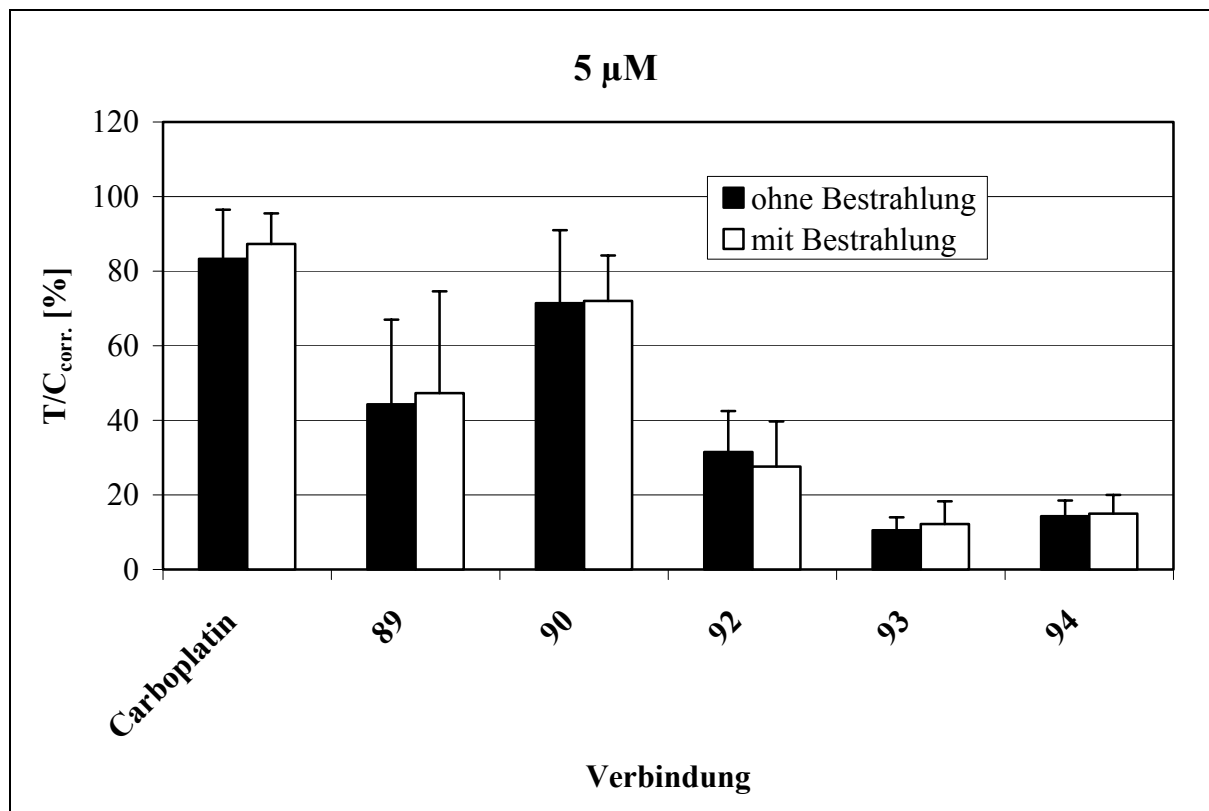


Abb. 90: Testergebnisse für die Carboplatin-artigen Diamminplatin(II)-Komplexe **89** und **90** und die Diamminplatin(II)-Komplexe **92-94** mit Carboplatin als Referenz in der Konzentration 5  $\mu$ M.

In der vorliegenden Untersuchung zeigten die Platinkomplexe mit ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan als Nichtabgangsgruppe die höchste zytostatische Wirksamkeit. Dies überrascht nicht, da analoge Platinkomplexe mit diesem Liganden, wie etwa Oxaliplatin, kommerziell für die Tumorthherapie bereits eingesetzt werden.<sup>[196]</sup>

Die Analyse der Struktur-Wirkungsbeziehung (SAR, *structure-activity relationship*) von einigen tausend Platinkomplexen<sup>[36, 73 b]</sup> zeigte einige allgemeine Charakteristiken, die für die Antitumoraktivität verantwortlich sein sollen.<sup>[38 d, 73 a]</sup> Da die meisten Cisplatinanaloga Prodrugs sind, müssen sie vor einer Koordination an die Bionukleophile DNA, RNA und Proteine durch Solvolyse aktiviert werden. Deshalb sollten die Wirkstoffe stabil genug sein, um als intakte Prodrugs in die Zelle einzudringen, aber labil genug sein, um mit intrazellulären Biomolekülen reagieren zu können, was schließlich zu einer Antitumoraktivität führt. Es wird weitgehend akzeptiert, dass die Struktur der Nichtabgangsgruppe in erster Linie sowohl die pharmakokinetischen Eigenschaften der Platinkomplexe als auch ihre Penetration durch die Zellmembran festlegt. Im Falle von Aminliganden deuten quantitative SAR-Studien an, dass zumindest ein Wasserstoffatom am Stickstoff für Zytotoxizität essentiell ist.<sup>[197]</sup>

Bei den Porphyrinplatinkomplexen spielt zusätzlich zu den bereits erwähnten SARs auch die unterschiedliche Aufnahme durch die Tumorzellen eine wichtige Rolle bezüglich der Antitumoraktivität. So wird angenommen, dass neben dem Beitrag der Nichtabgangsgruppe auch die Struktur des Porphyrinliganden die Zellpenetration beeinflusst. Dabei spielen die Löslichkeitseigenschaften der Porphyrine eine entscheidende Rolle, wobei eine maßvolle Erhöhung der Lipophilie eine beschleunigte Aufnahme in die Mitochondrien bedeuten würde. Zahlreiche Studien belegen, dass weder besonders lipophile noch besonders hydrophile Photosensibilisatoren in die Mitochondrien der Tumorzelle aufgenommen werden.<sup>[169]</sup>

### 5.3.8 Dauerinkubation ohne Bestrahlung

Bei denjenigen Substanzen, die sich im vorausgegangenen Screening als zytostatisch erfolgreich erwiesen, wurde die antiproliferative Wirkung anhand einer Dauerinkubation genauer untersucht. Die Vorbereitungen zu dieser Versuchsreihe, das Aussäen der Zellkulturen, die Herstellung und Lagerung der Wirkstofflösungen und die Substanzzugabe erfolgen in Analogie zu den Kapiteln 5.3.1 bis 5.3.3, die Aufarbeitung und Auswertung der Zelltests wird gemäß Kapitel 5.3.5 durchgeführt. Um jedoch das Zellwachstum zu unterschiedlichen Zeitpunkten abstoppen zu können, wurden die Platten für die Dunkelexperimente in fünffacher Ausfertigung präpariert. Eine weitere Platte wird jeweils zur Bestimmung der initialen Zelldichte

benötigt. Im Rahmen dieser Dauerinkubation stoppt man 48 Stunden nach der Substanzzugabe die erste Platte und danach alle 24 Stunden eine weitere. Die resultierenden T/C- bzw. Zytotoxizitätswerte trägt man zusammen mit den Kontrollwerten gegen die Zeit auf. Die Ordinate für die Wachstumskurven der Kontrolle ist dabei die nach Färbung mit Kristallviolett gemessene Extinktion bei  $\lambda = 578 \text{ nm}$   $E_{578}$ . Bei den Dauerinkubationen weisen die nach 24 Stunden erhaltenen Messwerte große Fehler auf, was als Folge der Inkubation mit der Testsubstanz, die bei 20 °C durchgeführt wird, und aufgrund mangelnder Regenerationszeit der Zellen, auftritt. Deshalb werden diese Werte nur aus Gründen der Vollständigkeit angegeben und finden bei der weiteren Diskussion keine Erwähnung.

Bei dem Dunkelexperiment wurde für die Tetraarylporphyrinplatin(II)-Komplexe **107** ( $n = 2$ ) und **108** ( $n = 3$ ) mit Polyethylenglykol-Seitenketten eine mit Cisplatin vergleichbare Dosis-Wirkungsbeziehung erhalten (Abb. 91A, 91B). Die analogen Komplexe mit größerer Kettenlänge der Polyethylenglykol-Substituenten **111** ( $n \sim 7$ ) und **113** ( $n \sim 17$ ) zeigten eine deutlich verminderte zytostatische Aktivität (Abb. 91C, 91D). Eine ähnlich gute Wirksamkeit im Dunkelexperiment wurde mit **114** und **115** erzielt, wobei in den Konzentrationen 0.5  $\mu\text{M}$  und 1  $\mu\text{M}$  der wachstumshemmende Effekt von Cisplatin sogar übertroffen wurde (Abb. 92A, 92B). Eine Besonderheit stellen die Testergebnisse der Verbindungen **104** und **116** dar. Während sich beim Diamminkomplex **104** nur in einer Konzentration von 5  $\mu\text{M}$  eine Hemmung der Zellteilung abzeichnet, ist beim analogen Diaminocyclohexankomplex **116** keine konzentrationsabhängige Abstufung der T/C-Werte zu erkennen (Abb. 92C, 92D).

Bei Cisplatin erhält man die erwartete Dosis-Wirkungsbeziehung, wobei in der Konzentration 5  $\mu\text{M}$  nach 70 Stunden Inkubationszeit ein T/C-Wert von 0 % erreicht wird (Abb. 93A). Der Diamminkomplex **106** mit den Trimethylammoniumsubstituenten zeigt bei einer Konzentration von 1  $\mu\text{M}$  zytostatische Eigenschaften, bei 5  $\mu\text{M}$  wirkt **106** stark zytotoxisch (Abb. 93B). Der Carboplatin-artige Komplex **89** wurde wie Carboplatin in den Konzentrationen 5, 10 und 20  $\mu\text{M}$  getestet, da Carboplatin im klinischen Einsatz ebenfalls deutlich höher konzentriert verabreicht wird als Cisplatin. Besonders interessant ist dabei, dass **89** in gleicher Konzentration fast die doppelte Wirksamkeit im Vergleich zu Carboplatin zeigt (Abb. 93C, 93D). Dieses Ergebnis korreliert mit der in Kapitel 4.4.2 untersuchten Komplexstabilität in physiologischer Kochsalzlösung. Da **89** gegenüber Carboplatin aufgrund des Chlorsubstituenten eine geringere Komplexstabilität aufweist, erfolgt die Hydrolyse zu aktivierten Hydroxokomplexen wesentlich schneller. Nachdem die Abgangsgruppe abgespalten wurde, kann das Diamminplatin-Fragment schneller an Bionukleophile binden und eine zytostatische Aktivität hervorrufen.

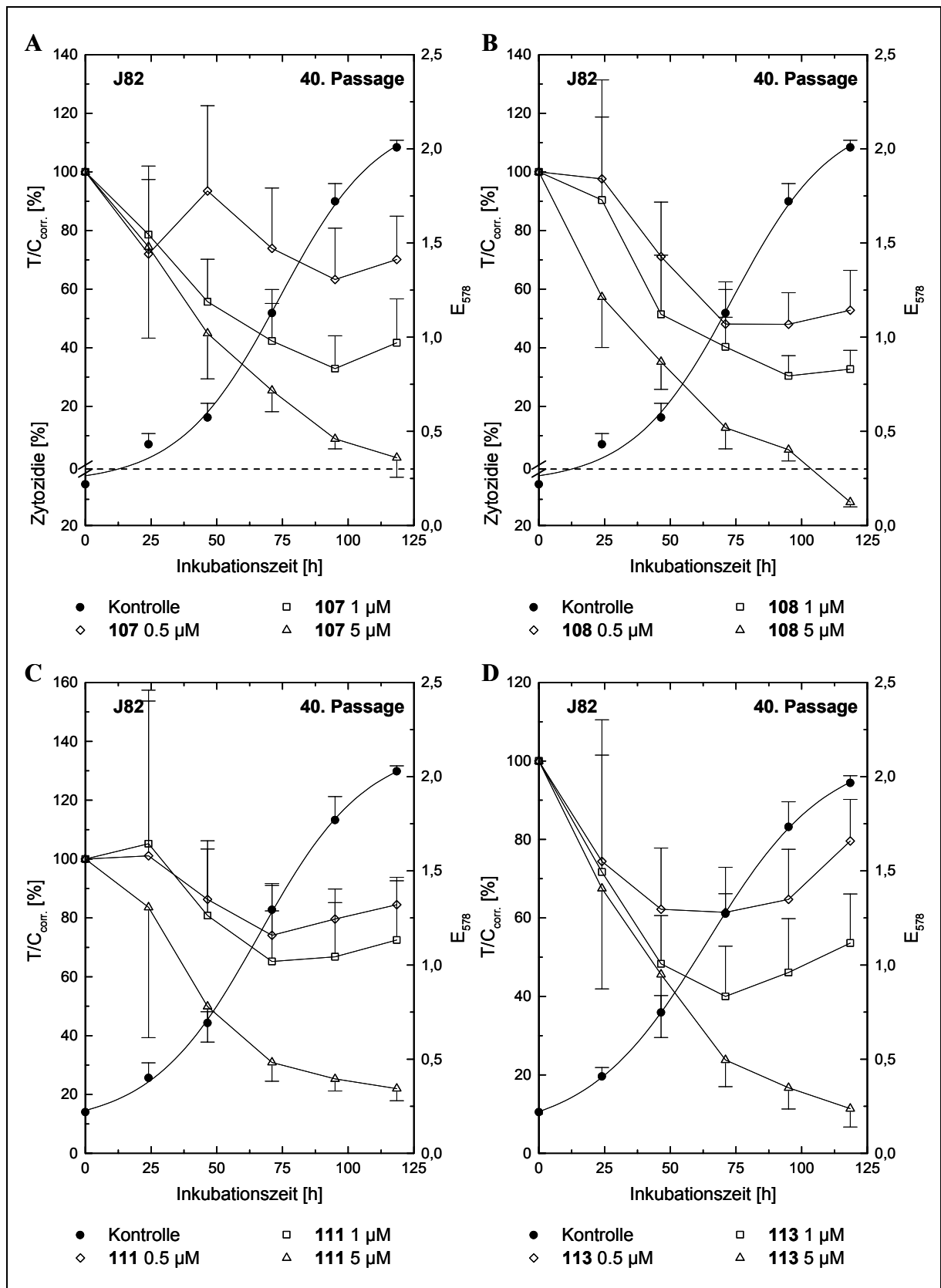


Abb. 91: Dauerinkubation ohne Bestrahlung: Kinetischer Verlauf der T/C-Werte der Komplexe 107 (A), 108 (B), 111 (C) und 113 (D), Zelllinie J82, 40. Passage.

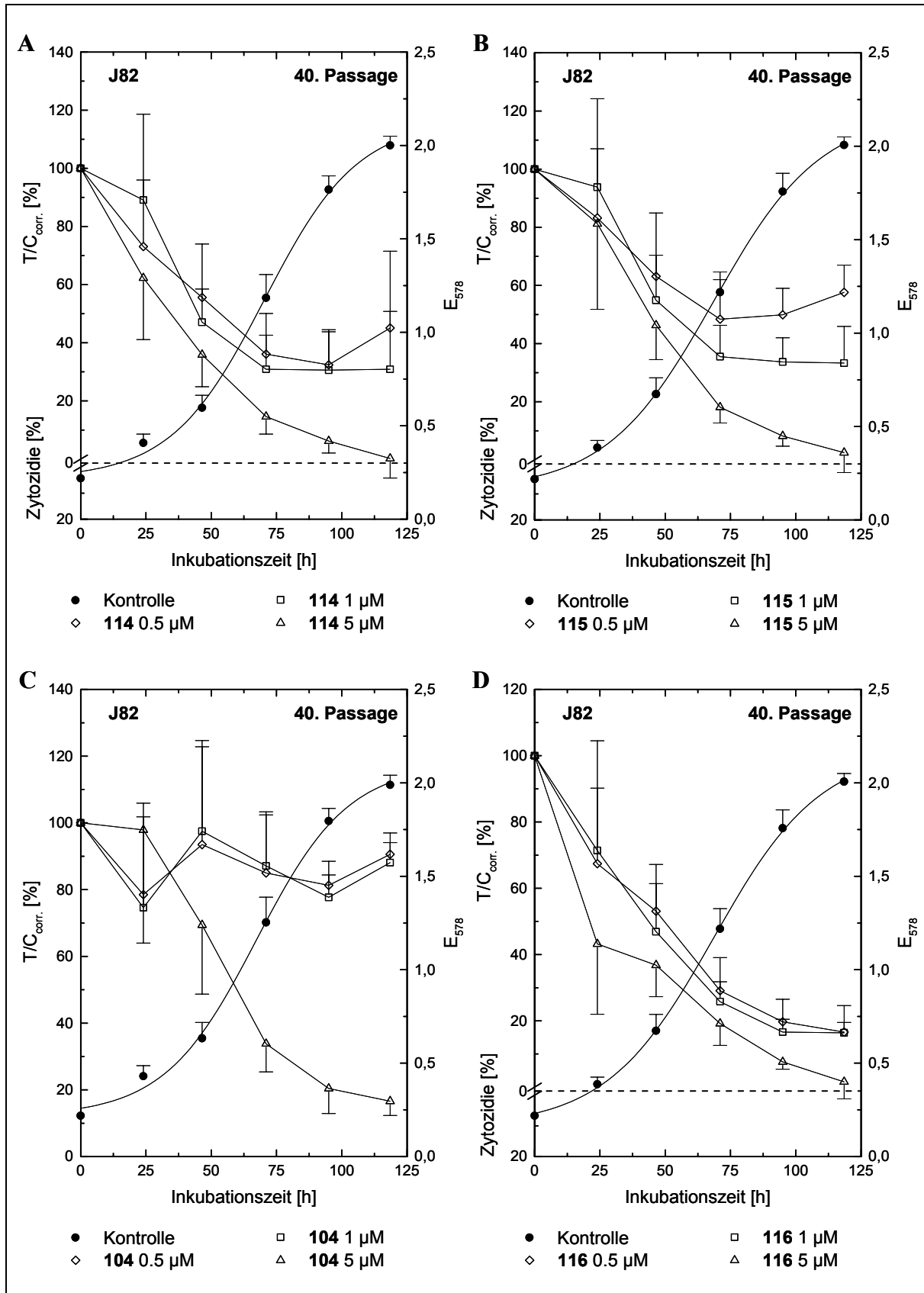


Abb. 92: Dauerinkubation ohne Bestrahlung: Kinetischer Verlauf der T/C-Werte der Komplexe 114 (A), 115 (B), 104 (C) und 116 (D), Zelllinie J82, 40. Passage.

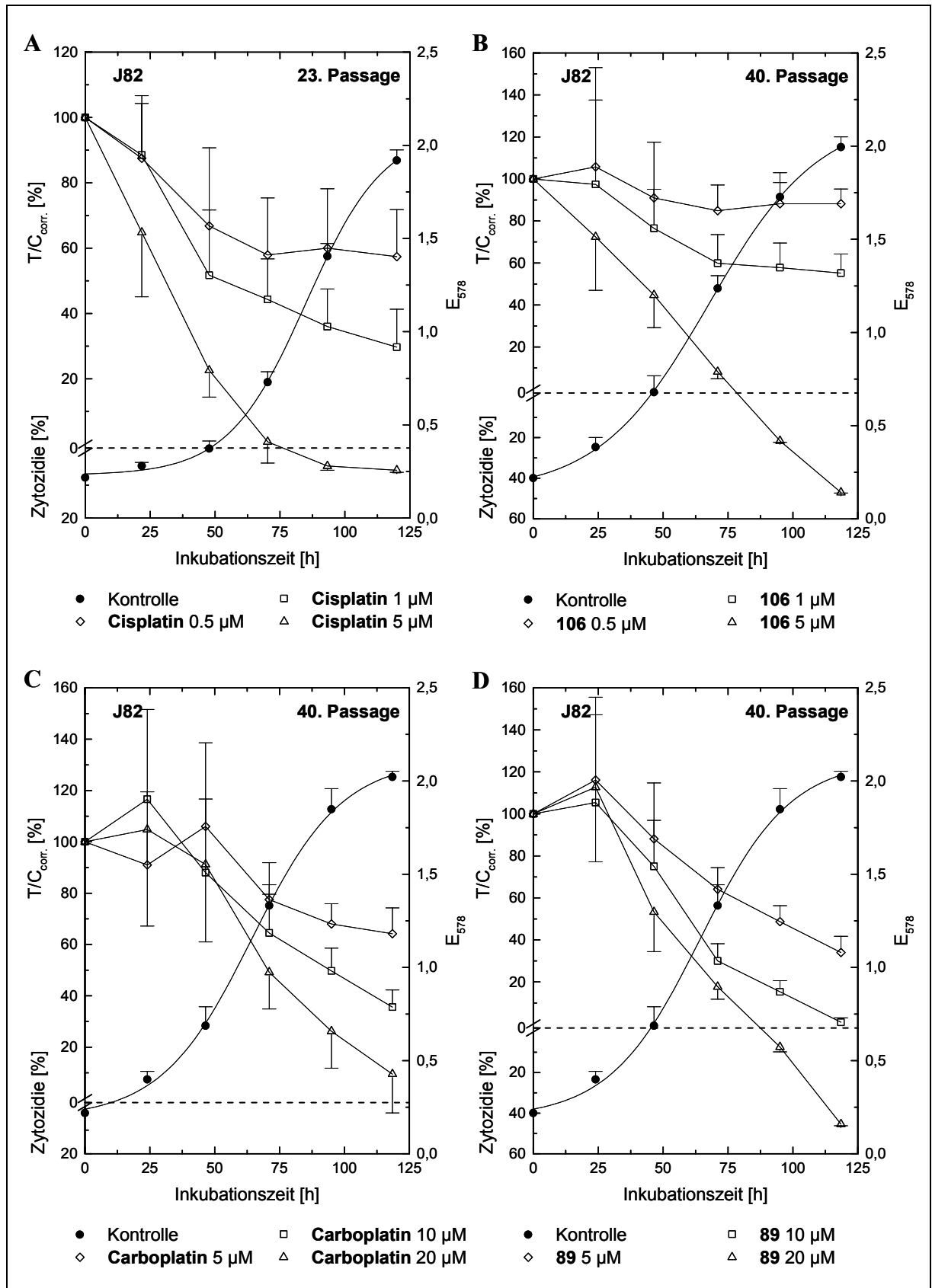


Abb. 93: Dauerinkubation ohne Bestrahlung: Kinetischer Verlauf der T/C-Werte von Cisplatin (A), 106 (B), Carboplatin (C) und 89 (D), Zelllinie J82, 40. Passage.

### 5.3.9 Dauerinkubation mit Bestrahlung

Nachdem sich bei der Dauerinkubation ohne Bestrahlung einige interessante Verbindungen herauskristallisiert haben und anhand der Diagramme für weiterführende Experimente geeignete Konzentrationen ermittelt werden konnten, wird nun untersucht, inwieweit sich die Wirksamkeit derartiger Kombinationstherapeutika durch einen zusätzlichen photodynamischen Effekt steigern lässt.

Um genauere Informationen über die Art der Aktivität (zytotoxisch, zytostatisch, zytozid), Inaktivierung der Testverbindungen und eine mögliche Resistenzentwicklung zu erhalten, wurden kinetische Experimente mit Bestrahlung durchgeführt. Die Vorbereitung der Platten sowie die Substanzzugabe erfolgt dabei wie in Kapitel 5.3.8 beschrieben. Die Mikrotiterplatten werden aber im Gegensatz zu 5.3.8 jeweils in doppelter Ausführung präpariert, da je eine Platte bestrahlt wird und je eine unbestrahlt belassen wird.

Die Bestrahlung erfolgt 24 Stunden nach der Substanzzugabe in Analogie zu der in 5.3.4 beschriebenen Prozedur. Das Zellwachstum der ersten Platte wird unmittelbar danach abgestoppt, das der restlichen vier Platten in Intervallen von 24 Stunden. Als Konzentration wurde bei den getesteten Verbindungen  $5 \cdot 10^{-7}$  und  $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$  gewählt.

Die resultierenden T/C- bzw. Zytozidie-Werte der unbestrahlten (u) und der bestrahlten (b) Substanzen (linke Ordinate) werden zusammen mit den Absorptionen der unbehandelten Lösungsmittelkontrolle (rechte Ordinate) gegen die Einwirkungszeit aufgetragen. In den Abbildungen ist dabei „Kontrolle u“ das Wachstum der unbestrahlten Kontrolle, angegeben als Extinktion  $E_{578}$ . „Kontrolle b“ stellt den Quotienten aus bestrahlter und unbestrahlter Kontrolle dar und sollte im Idealfall einen Wert von 100 % besitzen.

In Abbildung 94 sind die kinetischen Verläufe der T/C-Werte der Komplexe **114** (Abb. 94B) und **115** (Abb. 94D) sowie der entsprechenden Porphyrinliganden **76** (Abb. 94A) und **77** (Abb. 94C) dargestellt. Die Liganden **76** und **77** zeigen in der vorliegenden Konzentration praktisch keine Dunkeltoxizität und bei Bestrahlung nur einen sehr schwach ausgeprägten photodynamischen Effekt. Die zugehörigen Komplexe **114** und **115** zeichnen sich durch starke wachstumshemmende Eigenschaften bereits ohne Bestrahlung aus. Ein schwacher Einfluss der Bestrahlung auf das Zellwachstum konnte nur bei **114** beobachtet werden.



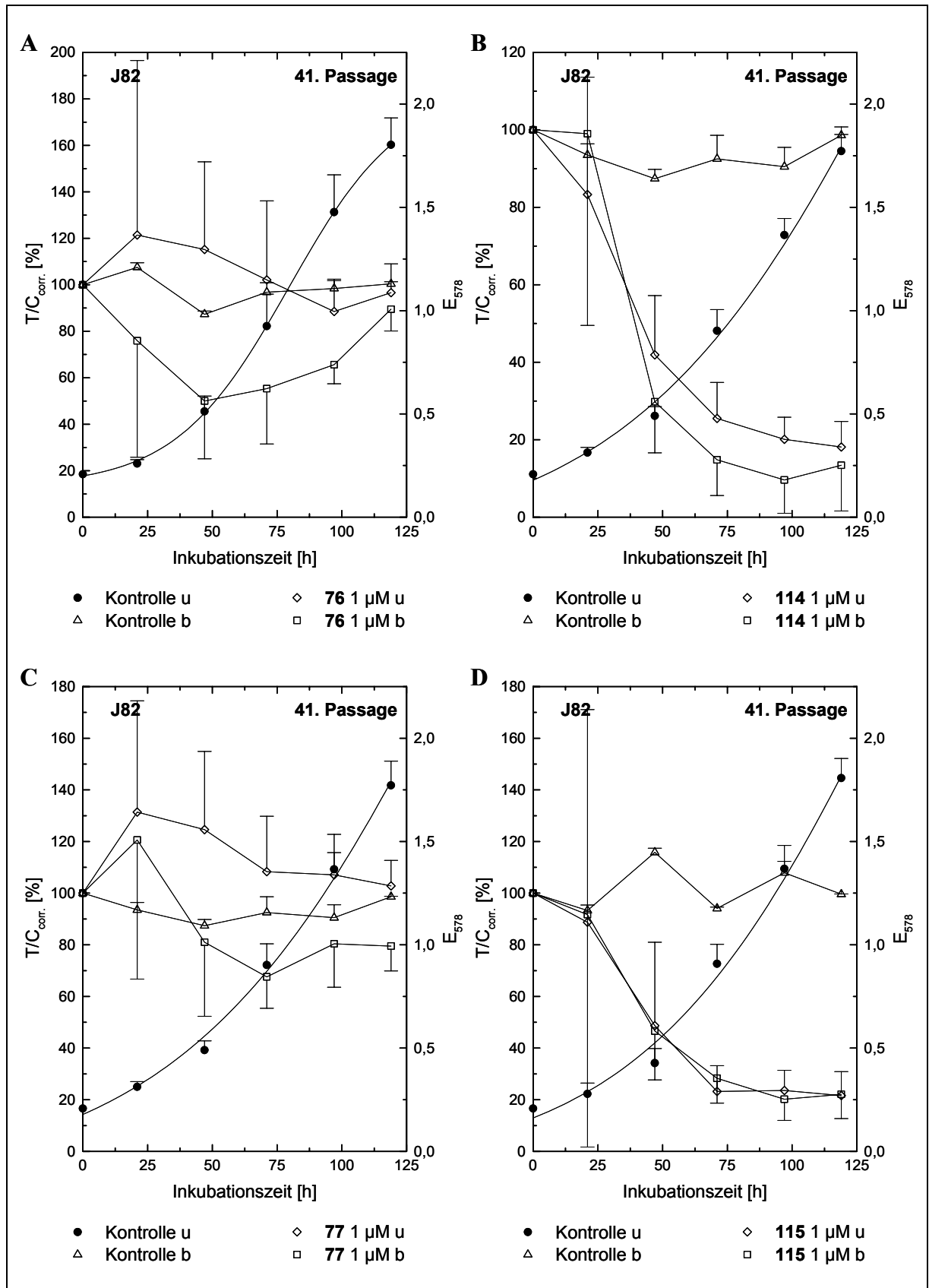


Abb. 94: Dauerinkubation mit Bestrahlung: Kinetischer Verlauf der T/C-Werte von 76 (A), 114 (B), 77 (C) und 115 (D), Zelllinie J82, 41. Passage, Bestrahlung nach 24 h Inkubationszeit.

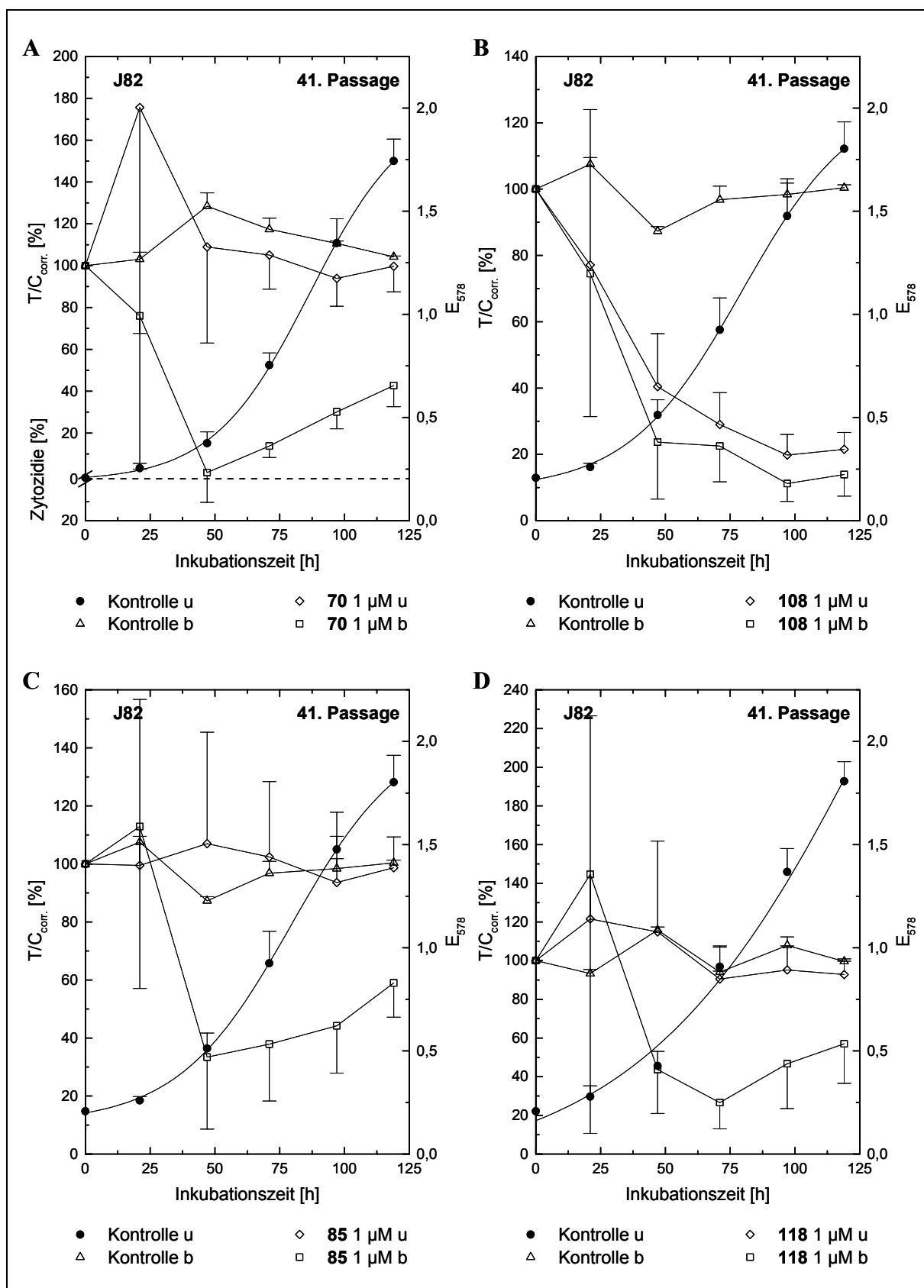


Abb. 95: Dauerinkubation mit Bestrahlung: Kinetischer Verlauf der T/C-Werte von 70 (A), 108 (B), 85 (C) und 118 (D), Zelllinie J82, 41. Passage, Bestrahlung nach 24 h Inkubationszeit.

Beim 1,2-Diaminocyclohexanplatin(II)-Komplex **108** (Abb. 95B) ist die wachstumshemmende Wirkung sehr schön zu erkennen. Nach Bestrahlung kann dieser Effekt gesteigert werden, wobei der T/C-Wert von 25 % auf etwa 12 % abfällt. Da der zugehörige Porphyrinligand **70** mit Triethylenglykolmonomethylether-Seitenketten keine Dunkeltoxizität aufweist, ist das Ergebnis für den unbestrahlten Komplex auf den Einfluss des 1,2-Diaminocyclohexanplatin-Fragments zurückzuführen. Wird der Ligand **70** mit infrarotem Licht bestrahlt, so nimmt die antiproliferative Potenz stark zu (Abb. 95A).

Der Porphyrinplatin-Komplex **118** (Abb. 95D) zeichnet sich durch ein gutes Ansprechverhalten auf Bestrahlung mit infrarotem Licht aus, welches auch bei dem zugehörigen Porphyrinliganden **85** (Abb. 95C) beobachtet werden kann. Dagegen bewirkt der Platinrest im Dunkelexperiment keine Wachstumshemmung.

Mit den bisherigen Testreihen konnten nur Aussagen über den zytostatischen und photodynamischen Effekt und den Anteil des Liganden bzw. Platinfragments getroffen werden. Da die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit die Synthese und Testung neuartiger Porphyrinplatin-Komplexe mit herausragender zytostatischer und photodynamischer Aktivität und möglicherweise synergistischen Effekten beinhaltet, musste für den Nachweis von Synergismen ein neues Konzept für die pharmakologische Testung entwickelt werden. Entscheidend ist dabei, dass die Hemmungskurven des Porphyrinplatin-Komplexes nicht nur mit denen des zugehörigen Porphyrinliganden verglichen werden, sondern auch mit einem äquimolaren Gemisch aus dem Porphyrinliganden und einem strukturell verwandten Platin-Vorläuferkomplex.

Aufgrund des hohen Aufwands wurde exemplarisch der in den vorhergehenden Experimenten vielversprechendste Porphyrinplatin-Komplex **107** eingehender untersucht. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 96, 97 und 98 dargestellt.

Der Porphyrinplatin-Komplex **107** zeigte bei einer Konzentration von 0.5  $\mu\text{M}$  eine Dunkeltoxizität von etwa 50 % T/C<sub>corr.</sub> (Abb. 96B). Durch Bestrahlung mit inkohärentem Licht für 10 Minuten und einer Energiedichte von 24 J/cm<sup>2</sup> konnte ein T/C-Wert von unter 10 % erreicht werden. Bei dem entsprechenden Porphyrinliganden **69** wurde ohne Bestrahlung keine Beeinflussung des Zellwachstums festgestellt (Abb. 96A), während bei Bestrahlung ein schwacher photodynamischer Effekt beobachtet wird.

Auch bei der Konzentration 1  $\mu\text{M}$  lassen sich für **107** und **69** ähnliche Tendenzen nur in stärker ausgeprägter Form feststellen. So beträgt T/C<sub>corr.</sub> für den Komplex **107** im Dunkelexperiment etwa 40 %. Bei Bestrahlung kommt es zu einem drastischen Anstieg der Zytotoxizität,

der sich in einem starken Abfallen der T/C-Kurve äußert (Abb. 96D). Wiederum zeigt der Komplex **107** sowohl ohne Bestrahlung als auch mit Bestrahlung eine stärkere zytostatische Aktivität als der zugehörige Porphyrinligand **69**, bei dem auch in einer Konzentration von 1  $\mu\text{M}$  keine Dunkeltoxizität auftritt und durch Bestrahlung ein T/C-Wert von 20 % erreicht wird (Abb. 96C).

Wie zu erwarten war, konnte in der Proliferation der bestrahlten Zellpopulation in Gegenwart von je 1  $\mu\text{M}$  Carboplatin (Abb. 97A), dem Modellkomplex mit dem 1,2-Diaminocyclohexan-Liganden **92** (Abb. 97B) und Oxaliplatin (Abb. 97C) kein Unterschied zu den unbestrahlten Zellen festgestellt werden. Die Testung von 10  $\mu\text{M}$  Lactose war deshalb notwendig, da Oxaliplatin nur als homogene Mischung von 10 % Oxaliplatin und 90 % Lactose-Monohydrat verfügbar war. Wie in Abbildung 97D zu erkennen ist, wird das Zellwachstum durch Lactose-Monohydrat erwartungsgemäß nicht beeinflusst. Die größte zytostatische Aktivität wird in dieser Testreihe bei Oxaliplatin mit 20 % T/C<sub>corr.</sub> erreicht.

Wie in Abbildung 98D dargestellt, wirkt sich Hämatoporphyrin bei einer Dosis von 1  $\mu\text{M}$  weder im Dunkeln noch nach Bestrahlung auf die Proliferation der J82 Zellen aus. Da der porphyrinoide Diaminocyclohexanplatin(II)-Komplex **107** bereits eine stärker ausgeprägte wachstumshemmende Wirkung zeigte als der entsprechende Porphyrinligand **69** und die nichtporphyrinoiden Modellkomplexe Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin und **92**, sollte nun ein Vergleich zwischen dem Komplex **107** und äquimolaren Mischungen der Modellkomplexe mit dem Liganden **69** Aufschluss über synergistische Effekte liefern.

Bei den Kombinationen von je 1  $\mu\text{M}$  Carboplatin, **92** und Oxaliplatin mit jeweils 1  $\mu\text{M}$  **69** lässt sich der photodynamische Effekt des Porphyrinliganden bei Bestrahlung sehr schön erkennen (Abb. 98A, 98B, 98C). Ein Vergleich der Abbildung 96D mit den Abbildungen 98A, 98B und 98C zeigt, dass die lichtinduzierte Aktivität des Porphyrinplatin-Komplexes **107** die Summe der Phototoxizität des korrespondierenden Porphyrinliganden **69** und der Zytotoxizität von Carboplatin, **92** und Oxaliplatin übersteigt. Somit kann man von einem synergistischen Effekt sprechen. Während die Kombinationen Carboplatin/**69** und **92/69** in ihrer Wirksamkeit durch den Komplex **107** deutlich übertroffen wurden, konnten bei der Mischung Oxaliplatin/**69** nur geringfügig schlechtere Ergebnisse erreicht werden.

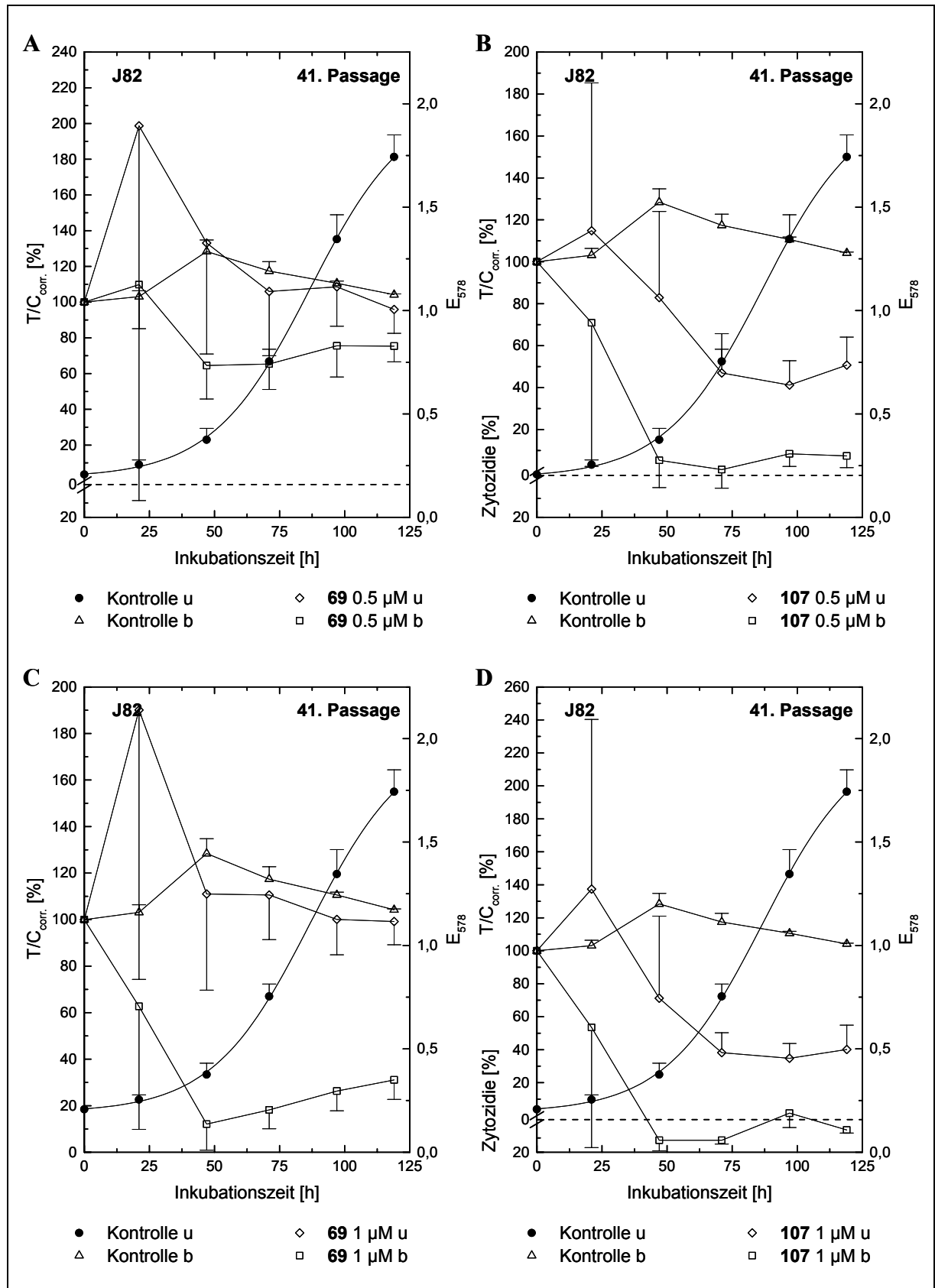


Abb. 96: Dauerinkubation mit Bestrahlung: Kinetischer Verlauf der  $T/C$ -Werte von 69 (A, C) und 107 (B, D), Zelllinie J82, 41. Passage, Bestrahlung nach 24 h Inkubationszeit.

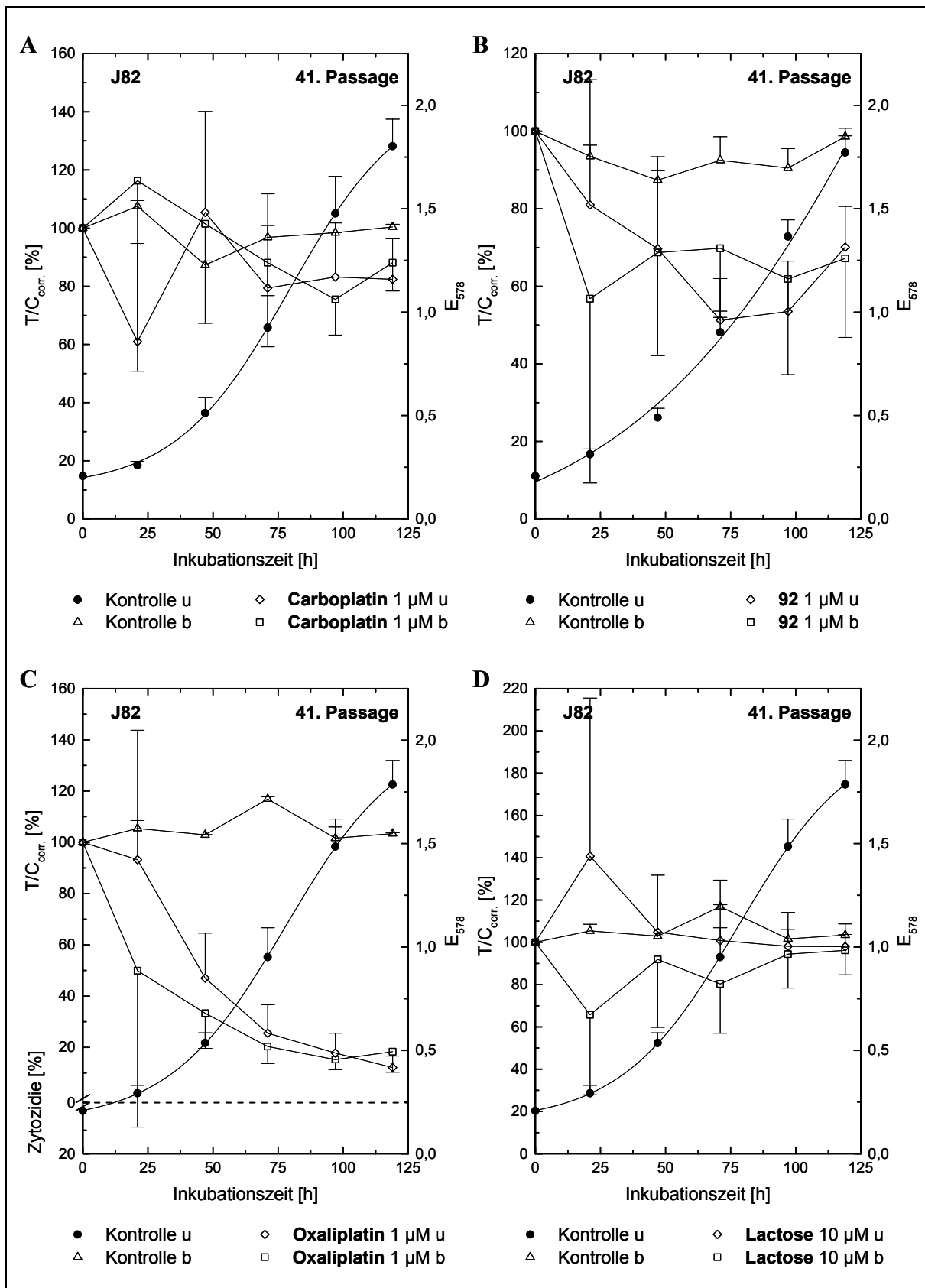


Abb. 97: Dauerinkubation mit Bestrahlung: Kinetischer Verlauf der T/C-Werte von Carboplatin (A), 92 (B), Oxaliplatin (C) und Lactose (D), Zelllinie J82, 41. Passage, Bestrahlung nach 24 h Inkubationszeit.

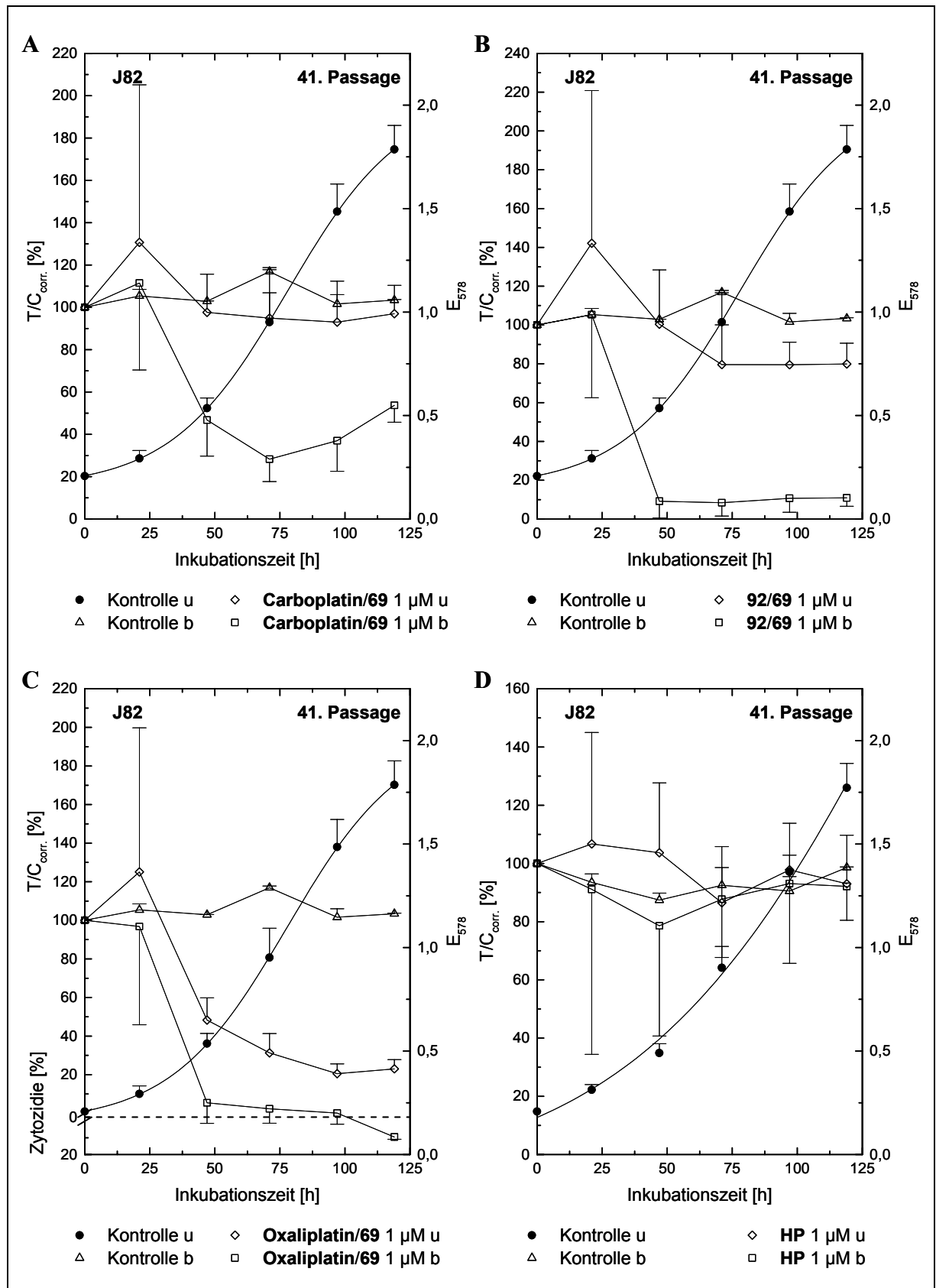


Abb. 98: Dauerinkubation mit Bestrahlung: Kinetischer Verlauf der T/C-Werte von Carboplatin/69 (A), 92/69 (B), Oxaliplatin/69 (C) und Hämatoporphyrin (D), Zelllinie J82, 41. Passage, Bestrahlung nach 24 h Inkubationszeit.

## 6 Experimenteller Teil

### 6.1 Allgemeines

#### 6.1.1 Arbeitsbedingungen

Käufliche, feste Produkte wurden, soweit nichts anderes angegeben ist, ohne weitere Reinigung eingesetzt, flüssige vor Gebrauch destilliert.

Bei einigen Synthesen war es notwendig, mit absoluten Lösungsmitteln unter Inertgasatmosphäre zu arbeiten. Dabei fand die Schlenkrohrtechnik unter Benutzung von nachgereinigtem, getrocknetem Stickstoff Anwendung. Geschlossene Apparaturen wurden über Quecksilber-Rückschlagventile mit Abgasleitungen verbunden. Die Trocknung und Stickstoffsättigung der Lösungsmittel erfolgte nach gängigen Methoden in Umlaufapparaturen.

Für die Chromatographie wurden als stationäre Phasen Aluminiumoxid 90 (Aktivitätsstufe II-III, Korngröße 0.063-0.200 mm, Fa. Merck) und Kieselgel 60 (Korngröße 0.063-0.200 mm, Fa. Merck) verwendet.

Alle Arbeiten mit Porphyrinen und ihren Platinkomplexen sowie den einfachen Carboplatinartigen Komplexen wurden unter Lichtausschluss durchgeführt.

Die Vakuumangaben entsprechen folgenden Drücken:

Wasserstrahlvakuum (WV): 10-15 Torr

Ölpumpenvakuum (ÖV): 1-2 Torr

Hochvakuum (HV):  $10^{-3}$ - $10^{-2}$  Torr



### 6.1.2 Analytik

Zur Durchführung der analytischen Arbeiten wurden folgende Geräte eingesetzt:

*Schmelzpunkte:*

Büchi SMP 20

Die angegebenen Schmelzpunkte wurden in einseitig offenen Kapillaren gemessen und sind nicht korrigiert.

*IR-Spektroskopie:*

Beckman Acculab 3

Beckman Gitterspektrometer IR 4240

Die Proben wurden als KBr-Presslinge oder als Filme vermessen. Die Wellenzahlen werden in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben.

*$^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie:*

Bruker WM 250 (250 MHz),  $T = 24\text{ }^\circ\text{C}$

Bruker Avance 300 (300 MHz),  $T = 27\text{ }^\circ\text{C}$

Alle Spektren wurden in vollständig deuterierten Lösungsmitteln (Fa. Aldrich und Fa. Deutero GmbH) und mit Tetramethylsilan (TMS) als internem (bei  $\text{H}_2\text{O}$  als Lösungsmittel als externem) Standard aufgenommen.

Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  werden in ppm und die Kopplungskonstanten  $J$  in Hz angegeben.

Alle Spektren wurden nach 1. Ordnung ausgewertet. Nur bei reinen AB-Systemen erfolgte eine exakte Auswertung.

Die Multiplizitäten werden folgendermaßen abgekürzt: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), qi (Quintett), m (Multiplett).

*$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie:*

Bruker WM 250 (63 MHz),  $T = 24\text{ }^\circ\text{C}$

Analog zur  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie kam bei der Messung Tetramethylsilan als interner Standard zum Einsatz.

*Massenspektrometrie:*

Finnigan MAT 95

Finnigan MAT 112 S

Finnigan MAT 311 A

ThermoQuest Finnigan TSQ 7000

Die Intensität der Peaks wird relativ zum stärksten Signal in Klammern angegeben und bezieht sich auf den intensivsten Peak einer Signalgruppe.

Das jeweilige Molekül wird dabei mit „M“ bezeichnet; in Komplexen stellt „L“ den Porphyrinliganden dar.

*UV/Vis-Spektroskopie:*

Kontron Instruments Spectrometer UVIKON 922

Als Lösungsmittel dienten DMF, 99.8 %, DMSO, 99.9 %,  $\text{CHCl}_3$ , 99.0 % und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 99.6 %, jeweils A.C.S. spectrophotometric grade der Fa. Aldrich.

*Elementaranalysen:*

elementar vario EL III

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Labor der Naturwissenschaftlichen Fakultät IV – Chemie und Pharmazie der Universität Regensburg durchgeführt.

*Dünnschichtchromatographie:*

DC-Aluminiumfolien beschichtet mit Aluminiumoxid 60 F<sub>254</sub> und Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Schichtdicke 0.2 mm) mit Fluoreszenzindikator der Fa. Merck.

## 6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

### 6.2.1 AAV 1: Veretherung und Umesterung von Protoporphyrindimethylester

Unter  $N_2$ -Atmosphäre werden 3.00 g (5.08 mmol) Protoporphyrindimethylester zusammen mit 250 ml 33 %igem HBr in Eisessig (Fa. Merck) 24 h bei Raumtemperatur (RT) gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels im ÖV (Wasserbad bei 40 °C) wird der Rückstand mit etwa 250 ml des entsprechenden Alkohols versetzt. Daraufhin wird die violette Lösung je nach Alkohol mehrere Tage bei RT oder bei leicht erhöhter Temperatur gerührt. Nach erfolgter Umsetzung, die neben der Veretherung auch eine Umesterung nach sich zieht, wird der Ansatz zur Entfernung des überschüssigen Alkohols mit 300 ml  $CH_2Cl_2$  verdünnt und fünfmal mit je 250 ml  $H_2O$  gewaschen. Die weinrote organische Phase wird über  $Na_2SO_4$  getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

Der Rückstand wird in möglichst wenig  $CHCl_3$  aufgenommen und über  $Al_2O_3$  mit  $CHCl_3$  chromatographiert. Dabei eluiert das gewünschte Produkt in Form einer breiten, roten Zone. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Trocknung im HV erhält man das rote Produkt.

### 6.2.2 AAV 2: Reduktion der Hämatoporphyrinderivat-Ester zu Alkoholen

Etwa 3.50 mmol des veretherten Porphyrinesters werden in 100 ml abs. THF aufgenommen und zu einer Suspension von 304 mg (8.00 mmol)  $LiAlH_4$  in 30 ml abs. THF bei 0 °C unter  $N_2$ -Atmosphäre getropft. Die Suspension wird über Nacht bei 20 °C weiter gerührt und anschließend mit einer Lösung von 21.3 g  $NH_4OAc$  in 300 ml  $H_2O$  hydrolysiert. Der Niederschlag wird abgesaugt, bei 100 °C im ÖV getrocknet und in einer Soxhletapparatur mit  $CH_2Cl_2$  ausgezogen. Die nach der Hydrolyse verbliebene  $H_2O$ /THF-Phase wird zweimal mit 200 ml  $CH_2Cl_2$  ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt und das Lösungsmittel wird abgedampft.

Der Rückstand wird in möglichst wenig  $CH_2Cl_2$  aufgenommen und mit  $CH_2Cl_2$ /MeOH (50:1) über  $Al_2O_3$  chromatographiert. Das Produkt läuft als tiefrote Zone vorneweg. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das rote Pulver im HV getrocknet.

### 6.2.3 AAV 3: Darstellung der 4-Toluolsulfonsäureester

Etwa 150 mmol des Alkohols werden in 150 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst. Zur Lösung gibt man 1.37 g (6.00 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid (TEBA) und 120 ml 30 %ige wässrige NaOH-Lösung. Anschließend wird eine Lösung von 30.50 g (160 mmol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid in 150 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugetropft und 20 h bei RT kräftig gerührt. Dabei bildet sich in der organischen Phase ein weißer Niederschlag, der in Lösung geht, wenn man die Mischung mit 200 ml  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt. Die abgetrennte organische Phase wäscht man noch dreimal mit je 150 ml Wasser, trocknet sie über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und zieht das Lösungsmittel ab. Den Rückstand chromatographiert man über  $\text{SiO}_2$  ( $15 \times 10$  cm) mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  oder  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -Gemischen, wobei zunächst eine kleine Zone mit überschüssigem 4-Toluolsulfonsäurechlorid wandert und dann in Form einer breiten Zone das Produkt.

### 6.2.4 AAV 4: Veretherung der 4-Toluolsulfonsäureester mit 4-Hydroxybenzaldehyd

Etwa 8.33 g (68.2 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd werden zusammen mit 28.3 g (205 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und 75.0 mmol des entsprechenden 4-Toluolsulfonsäureesters in 200 ml abs. DMF unter Schutzgasatmosphäre zum Sieden erhitzt. Nach 48 h Reaktionszeit ist der Umsatz praktisch quantitativ, was durch DC-Kontrolle überprüft werden kann. Die Reaktionsmischung wird über eine Fritte filtriert, um sie von ungelösten Bestandteilen zu trennen und das Lösungsmittel wird im ÖV weitestgehend abgezogen. Anschließend nimmt man den zähen Rückstand in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  auf und filtriert abermals über eine Fritte. Um DMF-Reste zu entfernen, wird die organische Phase dreimal mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird durch Chromatographie über  $\text{SiO}_2$  mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bzw.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -Laufmittelgemischen gereinigt.

### 6.2.5 AAV 5: Synthese von Tetraphenylporphyrinen nach der Methode von ADLER und LONGO<sup>[173]</sup>

Man gibt 1.07 g (16.0 mmol, 1.12 ml) frisch destilliertes Pyrrol (Sdp. 58 °C im WV) und 16.0 mmol eines aromatischen Aldehyds zu 60 ml siedender Propionsäure, wobei sich die Reaktionsmischung augenblicklich rot färbt. Nach 30 min bis 2 h in der Siedehitze ist die Reaktion beendet und man lässt auf RT abkühlen. Hat sich ein Niederschlag gebildet, so wird dieser über einen Büchner-Trichter abgesaugt und sofort mit MeOH, heißem Wasser und nochmals MeOH gewaschen. Danach trocknet man zunächst an Luft und anschließend im

ÖV. Bleibt das gebildete Porphyrin dagegen in Lösung, so entfernt man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie über  $\text{SiO}_2$ .

### 6.2.6 AAV 6: Synthese von Tetraphenylporphyrinen in wässriger SDS-Lösung<sup>[176]</sup>

Zu einer kräftig gerührten Mischung von 24.0 mmol eines *p*-substituierten Benzaldehyds und 1.61 g (24.0 mmol, 1.66 ml) Pyrrol in 800 ml 0.5 M wässriger SDS-Lösung gibt man unter leichtem Stickstoffstrom 8.0 ml 10 M HCl. Die anfangs strohfarbene Lösung dunkelt schnell ab und färbt sich orange, dann orangebraun, bleibt aber klar. Nach 30 min Rühren bei RT wird eine Lösung von 5.25 g (21.4 mmol) *p*-Chloranil in 120 ml leicht erwärmtem THF zugegeben und das Gemisch über Nacht bei RT an Luft weitergerührt. Die entstandene dunkle Suspension gibt man in einen Scheidetrichter, der eine Mischung von 800 ml Ethylacetat, 40 ml einer 2 M wässrigen KOH-Lösung, 80 ml eines 1 M Phosphatpuffers (pH 7.0) und 80 ml einer 2 M wässrigen KCl-Lösung enthält. Nach dem Ausschütteln setzt die Phasentrennung schnell ein und ergibt eine dunkel gefärbte organische Phase. Die wässrige Phase wird erneut mit 800 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man zweimal mit je 400 ml Wasser, wobei nach dem ersten Ausschütteln etwas gesättigte Kochsalzlösung zugegeben werden muss, um die Phasentrennung einzuleiten. Nach dem Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird die Mischung über eine Glasfritte filtriert, wobei neben  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  auch unlösliche, schwarze Bestandteile abgetrennt werden. Dem Filtrat setzt man etwa 5-10 g  $\text{SiO}_2$  zu, befreit es am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel und trocknet den erhaltenen schwarzbraunen Feststoff im ÖV. Das auf diese Weise gewonnene Rohprodukt wird anschließend auf eine vorgepackte Chromatographiesäule aufgetragen und mit geeigneten Laufmittelgemischen eluiert.

### 6.2.7 AAV 7: Die LINDSEY-Methode zur Darstellung von Tetraarylporphyrinen<sup>[179]</sup>

In einen 2-l-Dreihalskolben mit Stickstoffhahn, der 1.2 l trockenes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  enthält, gibt man unter Schutzgasatmosphäre 805 mg (12.0 mmol, 840  $\mu\text{l}$ ) frisch destilliertes Pyrrol und 12.0 mmol eines substituierten Benzaldehyds. Die entstandene  $10^{-2}$  M Lösung wird 15 min bei RT gerührt, bevor man unter Ausschluss von Licht 170 mg (1.20 mmol, 150  $\mu\text{l}$ )  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  einspritzt. Anschließend rührt man weitere 75 min bei RT und fügt 1.95 g (12.0 mmol,

2.19 ml) Triethylorthoacetat und 15 min später nochmals 150  $\mu$ l  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  zu. Nach 1 h ist die Reaktion im Gleichgewicht und man oxidiert das entstandene Porphyrinogen durch Zugabe von 2.22 g (9.00 mmol) *p*-Chloranil zum entsprechenden Porphyrin. Daraufhin rührt man 20 h bei RT weiter. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung weitgehend vom Lösungsmittel befreit und die verbleibende konzentrierte Lösung wird zusammen mit 5-10 g Kieselgel am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Nach Trocknen im ÖV trägt man das erhaltene Pulver auf eine mit Kieselgel trocken befüllte Chromatographiesäule auf und spült mit 500 ml einer Mischung von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Petrolether (40/60) (1:1) sowie mit 500 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Während die Polypyrromethane bereits am Beginn der Säule immobilisiert werden, wandern die ebenfalls als Nebenprodukte anfallenden Pigmente sehr schnell auf der Säule. Die Porphyrinfraction eluiert dann mit einem Gemisch von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH (20:1) in Form einer dicken, violetten Zone.

Setzt man zur Synthese zwei unterschiedlich substituierte Benzaldehyde ein, so sind zur Trennung der verschiedenen Porphyrinkomponenten weitere Chromatographien an  $\text{SiO}_2$  mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH-Laufmittelgemischen notwendig.

### 6.2.8 AAV 8: Veretherung der Porphyrine mit Cyclobutandicarboxylato-Komponenten

Für die Veretherung der Monohydroxyphenylporphyrine werden 1.5 mmol Porphyrin zusammen mit 0.622 g (4.5 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  als Base und 0.611 g (1.65 mmol) Toluolsulfonsäureester **26** in 40 ml abs. DMF unter Schutzgasatmosphäre auf 100 °C erhitzt. Der Reaktionsverlauf wird dabei mit Hilfe der DC-Kontrolle mit dem Laufmittelgemisch  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH (50:1) verfolgt. Nach etwa 60 h ist alles **26** verbraucht und somit die Reaktion beendet. Das Rohprodukt wird über Kieselgel chromatographiert. Die Abtrennung von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  erfolgt durch Säulenfiltration über  $\text{SiO}_2$  mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH (10:1). Mit dem Laufmittel  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden zwei Nebenprodukte, die als dünne, violette Zonen wandern, abgetrennt. Das Produkt wird mit dem Laufmittelgemisch  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH als breite, violette Zone eluiert und durch Umkristallisation gereinigt.

### 6.2.9 AAV 9: Alkalische Hydrolyse der Porphyrinester

Etwa 2.00 mmol des Porphyrinesters werden in 300 ml 20 %iger methanolischer KOH-Lösung aufgenommen und 4 h unter Rückfluss gekocht. Zur Kontrolle der vollständigen Umsetzung wird mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) das Laufverhalten der Lö-

sung überprüft. Erst wenn mit einem Laufmittelgemisch  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (100:1) kein Punkt mehr wandert, sind beide Estergruppen verseift. Ansonsten wird die Reaktionszeit verlängert. Generell wird bei RT über Nacht weitergerührt. Zur Aufarbeitung engt man das Volumen der Mischung auf etwa 50 ml ein und versetzt unter Eiskühlung solange mit 7 %iger wässriger HCl-Lösung, bis ein pH-Wert von 1 erreicht ist. Anschließend wird mit 400 ml  $\text{CHCl}_3$  ausgeschüttelt und dreimal mit schwach salzsaurem  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der grünbraune Rückstand im HV von Lösungsmittelresten befreit. Alternativ filtriert man den nach dem Ansäuern entstandenen Niederschlag über ein Membranfilter ab und wäscht sorgfältig mit warmem Wasser und Cyclohexan.

### 6.2.10 AAV 10: Darstellung von Diammin(dicarboxylato)platin(II)-Komplexen

0.100 mmol der Porphyrindicarbonsäure werden in Wasser oder einem mit Wasser mischbaren Solvens aufgenommen. Anschließend setzt man eine äquimolare Menge an Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid **2** in 50 %iger ethanolischer Lösung zu und rührt 5 d bei RT. Fällt der Komplex aus, so wird er über ein Membranfilter abgesaugt, mit  $\text{H}_2\text{O}$  und dem gewählten Lösungsmittel solange gewaschen, bis das Filtrat farblos abläuft, und danach im HV getrocknet. Bleibt er in Lösung, so wird die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck eingengt, wobei der Komplex ausfällt und man, wie oben bereits beschrieben, verfahren kann. Bei wasserlöslichen Komplexen wird das Lösungsmittel komplett abgezogen, der Rückstand mit  $\text{CHCl}_3$  bzw.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen und mit Wasser extrahiert.

### 6.2.11 AAV 11: Darstellung von Diamin(dicarboxylato)platin(II)-Komplexen

Eine Lösung von 0.100 mmol der Pophyrindicarbonsäure in Wasser oder einem mit Wasser mischbaren Solvens wird mit einer äquimolaren Menge an ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid **91** in 50 %iger ethanolischer Lösung versetzt. Nach mehreren Tagen Rühren bei RT wird der Reaktionsansatz aufgearbeitet und das Produkt isoliert. Der ausgefallene Komplex wird über ein Membranfilter abgesaugt, mit  $\text{H}_2\text{O}$  und dem gewählten Lösungsmittel solange gewaschen, bis das Filtrat farblos bleibt, und danach im HV getrocknet. Bleibt der Komplex dagegen in Lösung, so engt man die Reaktionsmischung ein, wobei das Produkt ausfällt und analog aufgearbeitet wird. Wasserlösliche Komplexe werden

komplett vom Solvens befreit, in  $\text{CHCl}_3$  bzw.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen und mit Wasser extrahiert.

## 6.3 Synthese von 1,1-Cyclobutandicarboxylato-Liganden

### 6.3.1 1,1-Cyclobutandicarbonsäuredichlorid (7)<sup>[142]</sup>

14.0 g (0.118 mol, 8.5 ml) frisch destilliertes Thionylchlorid werden in 20 min zu 4.16 g (0.028 mol) 1,1-Cyclobutandicarbonsäure **3** getropft und unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss erhitzt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Bei der Reaktion entstehen die gasförmigen Produkte  $\text{SO}_2$  und  $\text{HCl}$ . Dann destilliert man den Überschuss an Thionylchlorid auf dem Wasserbad ab. Die Reinigung des gelblichen, flüssigen Rohprodukts erfolgt durch fraktionierte Destillation im WV.

**$\text{C}_6\text{H}_6\text{Cl}_2\text{O}_2$  (181.02)**

**Ausbeute:** 4.00 g (0.022 mol, 79 %) farblose, stechend riechende Flüssigkeit

**Sdp.:** 132-134 °C/14 Torr (Lit.: 108-110 °C/60 Torr)

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 2990, 2960, 2880 (-CH); 1790 (C=O, Säurechlorid).

**PI-EIMS:**  $m/z$  (%) (70 eV): 145 (100),  $(\text{M}-\text{Cl})^+$ ; 117 (60),  $(\text{M}-\text{COCl})^+$ ; 89 (80),  $(\text{M}-(\text{CO})_2\text{Cl})^+$ ; 54 (36),  $(\text{M}-2\text{COCl})^+$ .

**$^1\text{H}$ -NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 2.74 (t,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.9$  Hz, 4 H,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{COCl})_2$ ), 2.05 (qi,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.9$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{COCl})_2$ ).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 39.81, H 3.34; gef. C 39.92, H 3.31.

### 6.3.2 3-Chlor-1,1-cyclobutandicarbonsäuredichlorid (8)<sup>[143]</sup>

4.00 g (0.022 mol) **7** werden mit 0.05 g ( $3 \cdot 10^{-4}$  mol) Azobis(isobutyronitril) (AIBN) und 3.16 g (0.023 mol, 1.9 ml) frisch destilliertem Sulfurylchlorid am Rückfluss und unter Stickstoffatmosphäre erhitzt, bis die Innentemperatur von anfänglich 90 °C auf 115 °C ansteigt. Dazu sind 2-3 h erforderlich. Das orangefarbene Rohprodukt enthält als Verunreinigung noch Edukt und wird durch mehrmalige fraktionierte Destillation im ÖV gereinigt. Da die Siedepunktsdifferenz von Edukt und Produkt relativ gering ist, sollte die Destillation sehr langsam und mit niedriger Tropfgeschwindigkeit durchgeführt werden.

**$\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_3\text{O}_2$  (215.46)**

**Ausbeute:** 2.37 g (0.011 mol, 50 %) farblose, stechend riechende Substanz



**Sdp.:** 70-72 °C/1-3 Torr (Lit.: 96-98 °C/14 Torr)

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 2990, 2940 (-CH); 1780 (C=O, Säurechlorid); 700 (C-Cl).

**PI-EIMS:**  $m/z$  (%) (70 eV): 179 (100), (M-Cl)<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 4.41 (qi, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.9 Hz, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CHCl-CH<sub>2</sub>-), 3.33/2.99 (2 m, 4 H, CHCl(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(COCl)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 33.45, H 2.34; gef. C 33.25, H 2.50.

### 6.3.3 3-Chlor-1,1-cyclobutandicarbonsäure (9)<sup>[144]</sup>

Für die Hydrolyse werden 1.08 g (5.0 mmol) **8** mit 5.0 ml Wasser auf dem Wasserbad leicht erwärmt. Nach kurzer Zeit setzt eine exotherme Reaktion ein. Durch Extraktion mit Diethylether kann das Produkt erhalten werden. Das Rohprodukt wird zur Reinigung durch Umkristallisation zunächst in Diethylether gelöst und anschließend mit PE (40/60) überschichtet. Durch das langsame Eindiffundieren des Ethers in die PE-Phase beginnt die Substanz auszukristallisieren. Der farblose Feststoff wird im ÖV getrocknet.

**C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>ClO<sub>4</sub> (178.57)**

**Ausbeute:** 0.71 g (4.0 mmol, 80 %) farbloser Feststoff

**Schmp.:** 158 °C (Lit.: 158-159.5 °C)

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3000 (sehr breite OH-Bande, COOH); 2980, 2940 (-CH); 1700 (C=O, Carbonsäure); 930 (O-H-Deformationsschwingung); 790 (C-Cl).

**PI-EIMS:**  $m/z$  (%) (70 eV): 178 (2), M<sup>+</sup>; 143 (20), (M-Cl)<sup>+</sup>; 133 (25), (M-CO<sub>2</sub>H)<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 13.05 (s, 2 H, -CO<sub>2</sub>H), 4.54 (qi, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.9 Hz, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CHCl-CH<sub>2</sub>-), 3.01/2.64 (2 m, 4 H, CHCl(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 40.36, H 3.95; gef. C 40.29, H 4.01.

### 6.3.4 Direkte Chlorierung von 1,1-Cyclobutandicarbonsäure<sup>[145]</sup>

3.46 g (0.024 mol) **3** werden in 30 ml abs. Benzol in einer Inertgasatmosphäre am Rückfluss erhitzt. Über einen Tropftrichter werden 3.40 g (0.025 mol, 2.04 ml) frisch destilliertes SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> langsam zugetropft. Anschließend erfolgt die Zugabe von 80 mg (0.33 mmol) Dibenzoylperoxid. Das Reaktionsgemisch wird weiterhin am Rückfluss erhitzt. Nach kurzer Zeit

entwickelt sich gasförmiges SO<sub>2</sub> und HCl. Etwa 30 min nach Reaktionsbeginn haben sich die Edukte vollständig gelöst. Nach 22 h lässt man die Lösung abkühlen, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält das Produkt **9** als farblosen Feststoff, der aus Et<sub>2</sub>O/PE umkristallisiert werden kann.

### 6.3.5 1,3-Dibrom-2-benzyloxypropan (**11**)<sup>[146]</sup>

Eine Mischung von 19.68 g (0.144 mol, 11.9 ml) Epibromhydrin **10** ((±)-1-Brom-2,3-epoxypropan) und 23.2 g (0.136 mol, 16.1 ml) Benzylbromid wird mit 0.2 g (0.74 mmol) HgCl<sub>2</sub> während 8 h auf 155-160 °C Innentemperatur erhitzt. Dabei verfärbt sich die Reaktionslösung dunkelbraun. Das Produkt wird durch fraktionierende Destillation im ÖV gewonnen. Zur Verbesserung der Ausbeute wird der Vorlauf erneut mit HgCl<sub>2</sub> erhitzt. Man erhält eine farblose Flüssigkeit, die bei 138 °C/1-2 Torr siedet.

**C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>Br<sub>2</sub>O (308.01)**

**Ausbeute:** 24.59 g (0.080 mol, 55 %) farblose Flüssigkeit

**Sdp.:** 138 °C/1-2 Torr (Lit.: 148-155 °C/3 Torr)

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3080, 3060, 3020 (=CH); 2960, 2860 (-CH); 1590, 1570, 1480 (C=C); 1110 (C-O, Dialkylether); 680 (C-Br).

**PI-EIMS:** *m/z* (%) (70 eV): 308 (5), M<sup>+</sup>; 213 (5), (M-CH<sub>2</sub>Br)<sup>+</sup>; 91 (100), C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 7.30-7.00 (m, 5 H, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.12 (s, 2 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-O-), 3.24 (qi, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 4.8 Hz, 1 H, -O-CH(CH<sub>2</sub>Br)<sub>2</sub>), 3.11 (d, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 4.8 Hz, 4 H, -O-CH(CH<sub>2</sub>Br)<sub>2</sub>).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 38.99, H 3.93; gef. C 39.34, H 3.92.

### 6.3.6 3-Benzyloxy-1,1-cyclobutandicarbonsäurediethylester (**12**) –

#### 1. Variante<sup>[146, 148]</sup>

Zunächst wird eine Lösung von 1.43 g Natrium in 24 ml Ethanol dargestellt. Die Hälfte davon wird mit 5.46 g (0.034 mol, 5.2 ml) Malonsäurediethylester, 24 ml abs. Benzol und 9.5 g (0.031 mol) **11** in einem 250 ml-Autoklaven 90 min auf 170 °C (Badtemperatur) erwärmt. Dabei entsteht ein Druck von etwa 6 atm. Nach dem Erkalten werden 24 ml abs. Benzol und der Rest der Natriumethanolat-Lösung zugesetzt und es wird weitere 6 h auf 170 °C (Badtemperatur) erhitzt. Die erhaltene neutrale Lösung wird durch Abnutschen vom abgeschiedenen NaBr getrennt und auf dem Wasserbad eingedampft. Das NaBr wird in Wasser gelöst. Die

Lösung wird mit Diethylether extrahiert und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Der etherische Auszug wird eingengt und mit der Hauptfraktion vereinigt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch fraktionierende Destillation im ÖV.

### 6.3.7 3-Benzoyloxy-1,1-cyclobutandicarbonsäurediethylester (**12**) – 2. Variante<sup>[149]</sup>

Unter Rühren und  $\text{N}_2$ -Schutz werden einer Suspension von 2.706 g (0.060 mol) NaH (60 % in Paraffinöl) in 60 ml abs. Dioxan 20.80 g (0.065 mol) **11** zugesetzt. Dann lässt man mit Hilfe eines Tropftrichters 10.41 g (0.065 mol, 9.92 ml) Malonsäurediethylester langsam zutropfen (Vorsicht: exotherme Reaktion,  $\text{H}_2$ -Entwicklung). Nach 24stündigem Erhitzen am Rückfluss lässt man dem Reaktionsgemisch nochmals eine Suspension von 2.706 g (0.060 mol) NaH (60 % in Paraffinöl) in 7 ml abs. Dioxan innerhalb von 2 h zutropfen und erhitzt weitere 120 h. Von der abgekühlten Reaktionslösung wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck weitgehend vertrieben und der Rückstand vorsichtig mit Wasser behandelt. Eine anschließende Etherextraktion mit Trocknung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und mehrmalige fraktionierende Destillation liefert 3-Benzoyloxy-1,1-cyclobutandicarbonsäurediethylester **12** als gelbliche, ölige Flüssigkeit.

#### $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5$ (306.36)

**Ausbeute:** 9.0 g (0.029 mol, 45 %) schwach gelbe, ölige Flüssigkeit

**Sdp.:** 178-180 °C/1-2 Torr (Lit.: 178 °C/3 Torr)

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3060, 3020 (=CH); 2980, 2940, 2900, 2860 (-CH); 1740 (C=O, Ester); 1500 (C=C); 1260 (C-O, Arylalkylether); 740, 700 (CH-oop, monosubstituierter Aromat).

**PI-EIMS:**  $m/z$  (%) (70 eV): 306 (20),  $\text{M}^+$ ; 91 (100),  $\text{C}_7\text{H}_7^+$ .

**$^1\text{H}$ -NMR** (250 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 7.23-7.04 (m, 5 H,  $-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.14, 4.11, 4.08 (3 m überlagert, 3 H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O-CH}$ ), 3.94, 3.93 (2 q,  $^3J(\text{H,H}) = 7.1$  Hz, 4 H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.90/2.76 (2 m, 4 H,  $-\text{O-CH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$ , symmetrische Aufspaltung, diastereotope H), 0.89 (t,  $^3J(\text{H,H}) = 7.1$  Hz, 6 H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 66.65, H 7.24; gef. C 66.89, H 7.35.

### 6.3.8 3-Hydroxy-1,1-cyclobutandicarbonsäurediethylester (13)<sup>[146]</sup>

15.32 g (0.05 mol) **12** werden in 50 ml Ethanol gelöst, mit 0.05 g Palladium-Aktivkohle (10 % Pd) versetzt und in einer Wasserstoffatmosphäre bei normalem Druck 7 d gerührt. Dabei lässt man den Wasserstoff über eine Gaseinleitungsapparatur in die Reaktionslösung einströmen. Nach beendeter Reaktion wird der Katalysator abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und im ÖV destilliert.

#### **C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (216.23)**

**Ausbeute:** 6.49 g (0.03 mol, 60 %) farblose, fruchtig riechende Flüssigkeit

**Sdp.:** 120-122 °C/1-2 Torr (Lit.: 120-122 °C/3 Torr)

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3460 (-OH); 2990, 2950, 2920 (-CH); 1730 (C=O, Ester).

**PI-EIMS:** *m/z* (%) (70 eV): 216 (15), M<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 4.38 (qi, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 7.5 Hz, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-), 4.21 (q, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 7.1 Hz, 4 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.89/2.46 (2 m, 4 H, HO-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H), 2.26 (sb, 1 H, -OH), 1.26 (t, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 7.1 Hz, 6 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 55.55, H 7.46; gef. C 55.47, H 7.44.

### 6.3.9 3-Hydroxy-1,1-cyclobutandicarbonsäure (14)

4.32 g (0.02 mol) **13** werden in einer Lösung von 5.43 g (0.097 mol) KOH in 13.55 ml EtOH und 3.23 ml Wasser gelöst und 4 h am Rückfluss erhitzt. Nach weitgehendem Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand (Kalium-Salz der Dicarbonsäure) mit etwa 15 ml Wasser aufgenommen und unter Eisbadkühlung durch Zutropfen konzentrierter Salzsäure auf einen pH-Wert von 1 gebracht. Die wässrige Phase wird anschließend im Perforator 20 h mit Diethylether extrahiert. Anschließend wird der Etherextrakt mit wenig gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Die nach dem Abdestillieren des Ethers zurückbleibende Dicarbonsäure **14** wird aus Essigsäureethylester umkristallisiert.

#### **C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub> (160.13)**

**Ausbeute:** 1.15 g (7.2 mmol, 36 %) farbloser Feststoff

**Schmp.:** 128 °C (bei 130 °C Zersetzung unter Gasentwicklung)

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3440 (-OH); 3080 (sehr breite OH-Bande, COOH); 2980, 2940 (-CH); 1720 (C=O, Carbonsäure); 1160 (C-O); 930 (O-H-Deformationsschwingung).

**PI-DCIMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{NH}_3$ ): 178 (100),  $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$ ; 160 (10),  $\text{M}^+$ .

**$^1\text{H}$ -NMR** (250 MHz,  $d_6$ -DMSO, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 12.68 (sb, 2 H, -CO<sub>2</sub>H), 5.26 (sb, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-), 4.06 (qi,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.5$  Hz, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-), 2.58/2.23 (2 m, 4 H, HO-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (63 MHz,  $d_6$ -DMSO, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 173.15 (-CO<sub>2</sub>H), 172.45 (-CO<sub>2</sub>H), 60.30 (-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-), 45.02 (HO-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>), 40.05 (HO-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 45.01, H 5.04; gef. C 44.86, H 5.19.

## 6.4 Synthese der Photosensibilisatoren der 1. Generation

### 6.4.1 3,8,13,17-Tetramethyl-7,12-divinylporphyrin-2,18-dipropion-säuremethylester (Protoporphyrindimethylester) (21)<sup>[161]</sup>

10.0 g (15.4 mmol) Hämin **15** ( $\geq 99$  %; Fa. Fluka) werden unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in 30 ml trockenem Pyridin im 1-l-Dreihalskolben gelöst. Anschließend gibt man 350 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 200 ml trockenes Methanol und 45.0 g wasserfreies Eisen(II)-sulfat zu. Man leitet nun 1 h einen so kräftigen Strom über konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknetes HCl-Gas durch die Lösung, dass diese siedet. Danach gibt man 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zu und schüttelt das Gemisch viermal mit je 200 ml H<sub>2</sub>O aus. Nachdem man die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend abdestilliert hat, chromatographiert man den Rückstand über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Als Laufmittel verwendet man CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und eluiert das Produkt in Form einer langgezogenen, rotbraunen Zone. Durch zweimalige Umkristallisation aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH erhält man rote Kristalle, die im HV bei RT getrocknet werden.

**C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (590.71)**

**Ausbeute:** 5.98 g (10.1 mmol, 66 %) rote Kristalle

**Schmp.:** 223 °C (Lit.: 225 °C)

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3310 (=NH); 3080 (=CH); 2950, 2910, 2850 (-CH); 1735 (C=O).

**PI-LISIMS:**  $m/z$  (%) (MNBA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 591 (100),  $\text{MH}^+$ .

**UV/Vis (DMSO):**  $\lambda_{\max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 406 (4.92); 504 (3.86); 539 (3.74); 574 (3.54); 629 (3.34).

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 10.00, 9.99, 9.89, 9.87 (4 s, 4 H, =CH), 8.17, 6.30, 6.14 (ABX,  $^3J_{\text{trans}}(\text{H,H}) = 17.8$  Hz,  $^3J_{\text{cis}}(\text{H,H}) = 11.5$  Hz,  $^2J(\text{H,H}) = 2.0$  Hz, 6 H, -CH=CH<sub>2</sub>), 4.32 (2 t,  $^3J(\text{H,H}) = 7.7$  Hz, 4 H, =C-CH<sub>2</sub>-), 3.65 (2 s, 6 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.59, 3.58, 3.54, 3.53 (4 s, 12 H, =C-CH<sub>3</sub>), 3.23 (2 t,  $^3J(\text{H,H}) = 7.7$  Hz, 4 H, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-), -4.04 (s, 2 H, =NH).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 73.20, H 6.48, N 9.48; gef. C 72.27, H 6.65, N 9.35.

#### 6.4.2 7,12-Bis(1-methoxyethyl)-3,8,13,17-tetramethylporphyrin-2,18-dipropionsäuremethylester (22)<sup>[162]</sup>

In Anlehnung an AAV 1 stellt man aus 3.00 g (5.08 mmol) **21** das Dibromid dar. Die weitere Umsetzung erfolgt mit 250 ml abs MeOH, wobei man die Mischung 42 h bei 60 °C rührt. Den Alkohol entfernt man durch Ausschütteln mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$ . Das Rohprodukt chromatographiert man über  $\text{Al}_2\text{O}_3$  mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  als Laufmittel.

**$\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_6$  (654.81)**

**Ausbeute:** 2.32 g (3.54 mmol, 70 %) dunkelrotes Pulver

**Schmp.:** 170 °C (Lit.: 165-166 °C)

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3320 (=NH); 2980, 2920, 2860, 2820 (-CH); 1730 (C=O).

**PI-LISIMS:**  $m/z$  (%) (MNBA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 655 (100),  $\text{MH}^+$ ; 623 (23),  $(\text{MH-MeOH})^+$ .

**UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):**  $\lambda_{\max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 402 (5.13); 499 (4.02); 534 (3.81); 568 (3.67); 622 (3.47).

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 10.55, 10.52, 10.12, 10.07 (4 s, 4 H, =CH), 6.05 (2 q,  $^3J(\text{H,H}) = 6.6$  Hz, 2 H, =C-CH-), 4.41 (2 t,  $^3J(\text{H,H}) = 7.6$  Hz, 4 H, =C-CH<sub>2</sub>-), 3.70, 3.66, 3.64, 3.62 (8 s, 24 H, =C-CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>), 3.28 (2 t,  $^3J(\text{H,H}) = 7.6$  Hz, 4 H, -CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>-), 2.26 (2 d,  $^3J(\text{H,H}) = 6.6$  Hz, 6 H, -CH-CH<sub>3</sub>), -3.69 (s, 2 H, =NH).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 69.70, H 7.08, N 8.56; gef. C 69.56, H 7.06, N 8.52.

### 6.4.3 7,12-Bis(1-*n*-hexyloxyethyl)-3,8,13,17-tetramethylporphyrin-2,18-dipropionsäure-*n*-hexylester (23)<sup>[163]</sup>

Analog AAV 1 stellt man aus 3.00 g (5.08 mmol) **21** das HBr-Addukt her und setzt mit 100 ml *n*-Hexanol um. Nach 2 d Rühren bei 70 °C entfernt man den überschüssigen Alkohol durch Abdestillieren im HV. Der verbleibende ölige Rückstand wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O ausgeschüttelt und über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als Laufmittel chromatographiert.

**C<sub>58</sub>H<sub>86</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (935.27)**

**Ausbeute:** 4.51 g (4.82 mmol, 95 %) violettes, leicht öliges Produkt

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3320 (=NH); 2980, 2950, 2900, 2880 (-CH); 1740 (C=O).

**PI-LISIMS:** *m/z* (%) (MNBA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 935 (100), MH<sup>+</sup>; 833 (30), (MH-*n*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>OH)<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 10.62, 10.60, 10.10, 10.09 (4 s, 4 H, =CH), 6.10 (2 q, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 6.6 Hz, 2 H, =C-CH-), 4.43 (2 t, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 7.6 Hz, 4 H, =C-CH<sub>2</sub>-), 4.05 (m, 4 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.75 (m, 4 H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.69, 3.66 (4 s, 12 H, =C-CH<sub>3</sub>), 3.28 (2 t, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 7.6 Hz, 4 H, -CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>-), 2.26 (2 d, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 6.6 Hz, 6 H, -CH-CH<sub>3</sub>-), 1.83-1.69 (m, 4 H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1.51-1.01 (m, 28 H, 14 -CH<sub>2</sub>-), 0.75-0.64 (m, 12 H, 4 -CH<sub>3</sub>), -3.70 (s, 2 H, =NH).

### 6.4.4 2,18-Bis(3-hydroxypropyl)-7,12-bis(1-methoxyethyl)-3,8,13,17-tetramethylporphyrin (24)<sup>[166]</sup>

Wie in AAV 2 beschrieben werden 2.32 g (3.54 mmol) **22** mit 304 mg (8.00 mmol) LiAlH<sub>4</sub> in abs. THF umgesetzt. Nach Hydrolyse mit wässriger NH<sub>4</sub>OAc-Lösung wird das Rohprodukt in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (50:1) über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert.

**C<sub>38</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (598.79)**

**Ausbeute:** 1.63 g (2.72 mmol, 77 %) rotes Pulver

**Schmp.:** 183 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3310 (=NH); 2960, 2920, 2860, 2800 (-CH).

**PI-LISIMS:** *m/z* (%) (MNBA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 599 (100), MH<sup>+</sup>; 567 (37), (MH-MeOH)<sup>+</sup>; 535 (7), (MH-2MeOH)<sup>+</sup>.

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 408 (5.20); 498 (3.74); 541 (3.96); 577 (3.91); 621 (3.36).

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 10.54, 10.49, 10.21, 10.09 (4 s, 4 H, =CH), 6.06 (2 q,  $^3J(\text{H,H}) = 6.6$  Hz, 2 H, =C-CH-), 4.09 (2 t,  $^3J(\text{H,H}) = 7.3$  Hz, 4 H, =C-CH<sub>2</sub>-), 3.91 (m, 4 H, -CH<sub>2</sub>-OH), 3.71, 3.70 (2 s, 6 H, -OCH<sub>3</sub>), 3.61, 3.57 (4 s, 12 H, =C-CH<sub>3</sub>), 2.66 (s, 2 H, -OH), 2.44 (m 4 H, -C-CH<sub>2</sub>-C-), 2.27, 2.25 (2 d,  $^3J(\text{H,H}) = 6.6$  Hz, 6 H, -CH-CH<sub>3</sub>), -3.70 (s, 2 H, =NH).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 72.21, H 7.74, N 9.36; gef. C 71.58, H 7.87, N 8.55.

#### 6.4.5 7,12-Bis(1-*n*-hexyloxyethyl)-2,18-bis(3-hydroxypropyl)-3,8,13,17-tetramethylporphyrin (25)<sup>[166]</sup>

Gemäß AAV 2 reduziert man 4.20 mg (4.49 mmol) **23** mit 400 mg (10.54 mmol)  $\text{LiAlH}_4$  in abs. THF. Das nach Hydrolyse mit wässriger  $\text{NH}_4\text{OAc}$ -Lösung erhaltene Rohprodukt wird durch Soxhletextraktion und Ausschütteln mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  isoliert und über  $\text{Al}_2\text{O}_3$  mit dem Laufmittelgemisch  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (50:1) chromatographiert.

**$\text{C}_{46}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_4$  (738.99)**

**Ausbeute:** 2.79 g (3.77 mmol, 84 %) dunkelrotes Pulver

**Schmp.:** 165 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3290 (=NH); 2900, 2830 (-CH).

**PI-LISIMS:**  $m/z$  (%) (MNBA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 739 (100),  $\text{MH}^+$ ; 637 (19),  $(\text{MH-}n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{OH})^+$ ; 535 (2),  $(\text{MH-}2n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{OH})^+$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 10.62, 10.58, 10.17, 10.06 (4 s, 4 H, =CH), 6.12 (m, 2 H, =C-CH-), 4.07 (m, 4 H, =C-CH<sub>2</sub>-), 3.89 (m, 4 H, -CH<sub>2</sub>OH), 3.78-3.46 (m, 4 H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.69, 3.68, 3.59, 3.52 (4 s, 12 H, =C-CH<sub>3</sub>), 2.85 (s, 2 H, -OH), 2.41 (m, 4 H, -C-CH<sub>2</sub>-C-), 2.26, 2.25 (2 d,  $^3J(\text{H,H}) = 6.6$  Hz, 6 H, -CH-CH<sub>3</sub>-), 1.75 (m, 4 H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1.58-1.16 (m, 12 H, 6 -CH<sub>2</sub>-), 0.71 (m, 6 H, 2 -CH<sub>3</sub>), -3.72 (s, 2 H, =NH).

#### 6.4.6 [1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]-4-toluolsulfonat (26)

6.42 g (0.030 mol) 3-Hydroxy-1,1-cyclobutandicarbonsäurediethylester **13** werden in einer Mischung aus 30 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und 6 ml Pyridin gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Nach der portionsweisen Zugabe von 6.29 g (0.033 mol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid bei 0 °C ist



eine Erwärmung der Reaktionsmischung zu beobachten. Man lässt 20 h bei RT rühren, wobei sich die Lösung braun verfärbt und ein weißer Feststoff ausfällt. Nach der Reaktion werden 3 g Eis zugesetzt. Dabei löst sich der weiße Feststoff auf. Nach 1 h Rühren wird mit eiskalter 10 %iger  $\text{H}_2\text{SO}_4$  pyridinfrei gewaschen und mit 15 ml  $\text{H}_2\text{O}$  nachgespült. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der rotbraune Rückstand über  $\text{SiO}_2$  ( $20 \times 5$  cm) mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  chromatographiert. Zunächst kann eine kleine Zone an überschüssigem 4-Toluolsulfonsäurechlorid abgetrennt werden, dann lässt sich das Produkt isolieren. Nach Abziehen des Lösungsmittels bleibt ein gelbliches, zähflüssiges Öl zurück.

 **$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{S}$  (370.42)**

**Ausbeute:** 6.67 g (0.018 mol, 60 %) gelbes Öl

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3050 (=CH); 2970, 2920 (-CH); 1720 (C=O, Ester); 1590, 1490 (C=C, Aromat); 1350, 1160 (R-SO<sub>2</sub>-OR'); 830 (CH-*oop*, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-EIMS:**  $m/z$  (%) (70 eV): 370 (5),  $\text{M}^+$ ; 325 (12), (M-OEt)<sup>+</sup>; 297 (30), (M-CO<sub>2</sub>Et)<sup>+</sup>; 155 (100),  $\text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2^+$ ; 91 (88),  $\text{C}_7\text{H}_7^+$ .

**$^1\text{H}$ -NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 7.78/7.35 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 8.3$  Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), 4.89 (qi,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.5$  Hz, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CH(OR)-CH<sub>2</sub>-), 4.19 (q,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.1$  Hz, 4 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.80/2.70 (2 m, 4 H, RO-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H), 2.45 (s, 3 H, Aryl-CH<sub>3</sub>), 1.24 (t,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.1$  Hz, 6 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 55.12, H 5.99; gef. C 55.15, H 5.86.

## 6.5 Synthese der Photosensibilisatoren der 2. Generation

### 6.5.1 Darstellung von 4-Toluolsulfonsäureestern

#### 6.5.1.1 2-(2'-Chlorethoxy)ethyl-2''-tetrahydropyranylether (27)<sup>[170]</sup>

Zu einer Mischung von 20.0 g (0.16 mol, 17.0 ml) 2-(2'-Chlorethoxy)ethanol und 20.2 g (0.24 mol, 21.8 ml) 3,4-Dihydro-2H-pyran gibt man einen Tropfen konz. HCl, wobei eine exotherme Reaktion einsetzt. Nach 1 h ist die Reaktion beendet, und man gibt solange Tribenzylamin zu der farblosen Lösung, bis der pH-Wert von 5 auf 6.5 steigt. Ungelöstes Tribenzylamin wird über ein Filter abgetrennt und der Rückstand mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  nachgewaschen.

Nach Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt im ÖV fraktionierend destilliert. Dabei geht bei einer Temperatur von 100-105 °C das Produkt als farblose Flüssigkeit über.

**C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>3</sub> (208.68)**

**Ausbeute:** 26.71 g (0.128 mol, 80 %, Lit.: 96 %) farblose Flüssigkeit

**Sdp.:** 100-105 °C/1-2 Torr (Lit.: 87-88 °C/0.5 Torr)

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 2925, 2860, 2720 (-CH); 1110 (C-O, Dialkylether).

**PI-EIMS:** *m/z* (%) (70 eV): 209 (0.1), MH<sup>+</sup>; 208 (0.3), M<sup>+</sup>; 172 (0.2), (M-HCl)<sup>+</sup>; 85 (100), C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 4.65 (t, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 3.6 Hz, 1 H, -OCHO-), 3.92-3.47 (m, 10 H, -CH<sub>2</sub>O-, ClCH<sub>2</sub>-), 1.89-1.49 (m, 6 H, -CH<sub>2</sub>-).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 51.80, H 8.21; gef. C 51.74, H 8.14.

**6.5.1.2 Tetraethylenglykolmonomethylether (30)<sup>[171]</sup>**

Unter Schutzgasatmosphäre und Eiskühlung suspendiert man 4.97 g (0.207 mol) paraffinöl-freies NaH in 200 ml abs. THF. Dann wird eine Lösung von 21.6 g (0.180 mol, 21.2 ml) Diethylenglykolmonomethylether in 50 ml abs. THF tropfenweise zugegeben, wobei rege Gasentwicklung beobachtet werden kann. Die Reaktionsmischung wird dann 1.5 h bei 50 °C gerührt und anschließend zum Rückfluss erhitzt. Bei Siedetemperatur tropft man jetzt eine Lösung von 37.5 g (0.180 mol) 2-(2'-Chlorethoxy)ethyl-2''-tetrahydropyranylether **27** in 70 ml abs. THF zu, wobei sich die Mischung gelb färbt, und erhitzt weitere 20 h unter Rückfluss. Nach Abkühlen auf RT wird überschüssiges NaH durch Zutropfen von 100 ml MeOH hydrolysiert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der gelbliche Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 × 3 cm) säulenfiltriert, das Filtrat vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand im ÖV getrocknet.

Die entstandene gelbe Flüssigkeit **28** wird in 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 100 ml MeOH aufgenommen, mit 3.5 ml konz. HCl versetzt und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT gibt man 30 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zu, rührt eine weitere Stunde bei RT, filtriert von unlöslichen Bestandteilen ab und befreit das Filtrat vom Lösungsmittel. Den Rückstand unterwirft man einer Säulenchromatographie über SiO<sub>2</sub> (25 × 2 cm) mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (50:1) als Laufmittel. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Trocknen im ÖV erhält man das Produkt **30** als farblose Flüssigkeit.

**C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> (208.25)**

**Ausbeute:** 24.18 g (0.116 mol, 64 %) farblose Flüssigkeit

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3600-3200 (OH); 2920, 2870 (-CH); 1090 (C-O, Dialkylether).

**PI-DCIMS:**  $m/z$  (%) (NH<sub>3</sub>): 226 (100), (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>; 209 (6), MH<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 3.77-3.53 (m, 16 H, -OCH<sub>2</sub>-), 3.40 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>). Das OH-Proton kann dem Spektrum nicht entnommen werden.

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 51.91, H 9.68; gef. C 51.63, H 9.60.

**6.5.1.3 Pentaethylenglykolmonomethylether (31)<sup>[171]</sup>**

In Analogie zu 6.5.1.2 setzt man 29.6 g (0.180 mol, 28.4 ml) Triethylenglykolmonomethylether unter Schutzgasatmosphäre und Eiskühlung mit 4.97 g (0.207 mol) paraffinölfreiem NaH in 250 ml abs. THF um. Die Reaktionsmischung wird dann 1.5 h bei 50 °C gerührt und anschließend zum Rückfluss erhitzt. Bei Siedetemperatur tropft man jetzt eine Lösung von 37.5 g (0.180 mol) 2-(2'-Chlorethoxy)ethyl-2''-tetrahydropyranylether **27** in 70 ml abs. THF zu, wobei sich die Mischung gelb färbt, und erhitzt weitere 20 h unter Rückfluss. Nach analoger Aufarbeitung durch Hydrolyse und Säulenfiltration kann die gelbe Flüssigkeit **29** als Zwischenprodukt isoliert werden. Das entstandene Zwischenprodukt **29** wird in 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 100 ml MeOH aufgenommen, mit 3.5 ml konz. HCl versetzt und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reinigung des nach Zugabe von 30 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und Filtration von unlöslichen Bestandteilen erhaltenen Rohprodukts erfolgt durch Säulenchromatographie über SiO<sub>2</sub> (25 × 2 cm) mit dem Laufmittelgemisch CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (50:1).

**C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub> (252.30)**

**Ausbeute:** 29.76 g (0.118 mol, 66 %) farblose Flüssigkeit

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3600-3200 (OH); 2900, 2860 (-CH); 1110 (C-O, Dialkylether).

**PI-DCIMS:**  $m/z$  (%) (NH<sub>3</sub>): 270 (100), (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>; 253 (4), MH<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 3.75-3.53 (m, 20 H, -OCH<sub>2</sub>-), 3.38 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>). Das OH-Proton kann dem Spektrum nicht entnommen werden.

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 52.36, H 9.59; gef. C 52.16, H 9.60.

#### 6.5.1.4 4-Toluolsulfonsäure(3,6-dioxaheptyl)ester (32)

Analog AAV 3 setzt man 18.02 g (0.150 mol, 17.67 ml) Diethylenglykolmonomethylether mit 30.50 g (0.160 mol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid um. Nach Aufarbeitung erhält man ein gelbes Öl, das durch Säulenchromatographie über SiO<sub>2</sub> mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als Laufmittel gereinigt werden kann. Nach Abtrennung einer dünnen, gelben Zone mit überschüssigem 4-Toluolsulfonsäurechlorid eluiert das farblose Produkt **32**.

##### C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>S (274.34)

**Ausbeute:** 34.3 g (0.125 mol, 83 %) farbloses Öl

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3050, 3020 (=CH); 2920, 2900, 2860 (-CH); 1590, 1490 (C=C); 1340, 1160 (S=O); 1100 (C-O, Dialkylether); 800 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-DCIMS:**  $m/z$  (%) (NH<sub>3</sub>): 292 (100), (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>; 275 (5), MH<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 7.80/7.34 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.3 Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), 4.17/3.69 (AA'BB'-System, 4 H, Aryl-SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.58/3.48 (AA'BB'-System, 4 H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.35 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>), 2.45 (s, 3 H, Aryl-CH<sub>3</sub>).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 52.54, H 6.61; gef. C 52.58, H 6.61.

#### 6.5.1.5 4-Toluolsulfonsäure(3,6,9-trioxadecyl)ester (33)

Wie in AAV 3 beschrieben, werden 24.63 g (0.150 mol, 23.68 ml) Triethylenglykolmonomethylether mit 30.50 g (0.160 mol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid verestert. Das resultierende gelbe Rohprodukt kann durch Säulenchromatographie über SiO<sub>2</sub> mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (50:1) als Laufmittel gereinigt werden. Hierbei wird der gelbe Vorlauf verworfen, bevor das Produkt **33** als farblose Zone eluiert.

##### C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>S (318.39)

**Ausbeute:** 42.92 g (0.135 mol, 90 %) farbloses Öl

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3050, 3030 (=CH); 2920, 2880, 2820 (-CH); 1590, 1490 (C=C); 1340, 1160 (S=O); 1100 (C-O, Dialkylether); 800 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-DCIMS:**  $m/z$  (%) (NH<sub>3</sub>): 336 (100), (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>; 319 (1), MH<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 7.80/7.34 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.3 Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), 4.16/3.69 (AA'BB'-System, 4 H, Aryl-SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.61/3.53

(AA'BB'-System, 4 H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.59 (m, 4 H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.37 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>), 2.45 (s, 3 H, Aryl-CH<sub>3</sub>).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 52.81, H 6.96; gef. C 52.67, H 6.98.

#### 6.5.1.6 4-Toluolsulfonsäure(3,6,9,12-tetraoxatridecyl)ester (34)

Entsprechend AAV 3 werden 24.02 g (0.115 mol) Tetraethylenglykolmonomethylether **30** mit 23.45 g (0.123 mol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid umgesetzt. Nach der Aufarbeitung ergibt sich ein gelbes Öl, das über SiO<sub>2</sub> chromatographiert wird, wobei als Laufmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (50:1) dient. Hierbei wird der kurze, gelbe Vorlauf verworfen, bevor das Produkt **34** als breite, farblose Zone eluiert.

##### C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>S (362.44)

**Ausbeute:** 35.08 g (0.097 mol, 84 %) farbloses Öl

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3050, 3020 (=CH); 2920, 2890, 2820 (-CH); 1590, 1490 (C=C); 1350, 1170 (S=O); 1090 (C-O, Dialkylether); 800 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-DCIMS:** *m/z* (%) (NH<sub>3</sub>): 380 (100), (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>; 292 (29), (M+NH<sub>4</sub>-2CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 7.80/7.34 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 8.0 Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), 4.16/3.69 (AA'BB'-System, 4 H, Aryl-SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.72-3.46 (m, 12 H, -OCH<sub>2</sub>-), 3.38 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>), 2.45 (s, 3 H, Aryl-CH<sub>3</sub>).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 53.02, H 7.23; gef. C 52.85, H 7.04.

#### 6.5.1.7 4-Toluolsulfonsäure(3,6,9,12,15-pentaoxahexadecyl)ester (35)

Analog AAV 3 setzt man 29.00 g (0.115 mol) Pentaethylenglykolmonomethylether **31** mit 23.45 g (0.123 mol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid um. Nach Aufarbeitung erhält man ein gelbes Öl, das durch Säulenchromatographie über SiO<sub>2</sub> mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (50:1) als Laufmittel gereinigt werden kann. Nach Abtrennung einer dünnen, gelben Zone mit überschüssigem 4-Toluolsulfonsäurechlorid eluiert das farblose Produkt **35**.

##### C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>8</sub>S (406.50)

**Ausbeute:** 40.65 g (0.100 mol, 87 %) farbloses Öl

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3060, 3030 (=CH); 2920, 2880, 2820 (-CH); 1590, 1490 (C=C); 1350, 1170 (S=O); 1090 (C-O, Dialkylether); 800 (CH-*oop*, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-DCIMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{NH}_3$ ): 424 (100),  $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$ ; 336 (9),  $(\text{M}+\text{NH}_4-2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 7.80/7.34 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 8.0$  Hz, 4 H,  $-\text{C}_6\text{H}_4-$ ), 4.16/3.69 (AA'BB'-System, 4 H, Aryl- $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 3.71-3.52 (m, 16 H,  $-\text{OCH}_2-$ ), 3.38 (s, 3 H,  $-\text{OCH}_3$ ), 2.45 (s, 3 H, Aryl- $\text{CH}_3$ ).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 53.19, H 7.44; gef. C 53.04, H 7.44.

#### 6.5.1.8 4-Toluolsulfonsäure(polyethylenglykol-350-monomethylether-1-yl)ester (36)

Wie in AAV 3 beschrieben, werden 52.50 g (0.150 mol) Polyethylenglykol-350-monomethylether mit 30.50 g (0.160 mol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid verestert. Das resultierende gelbe Rohprodukt kann durch Säulenchromatographie über  $\text{SiO}_2$  mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (50:1) als Laufmittel gereinigt werden. Hierbei wird der gelbe Vorlauf verworfen, bevor das Produkt **36** als farblose Zone eluiert.

**$\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_{10}\text{S}$  (494.60)**

**Ausbeute:** 69.50 g (0.138 mol, 92 %) farbloses Öl

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3060, 3020 (=CH); 2960, 2870, 2840 (-CH); 1610, 1510 (C=C); 1370, 1190 (S=O); 1120 (C-O, Dialkylether); 820 (CH-*oop*, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-FDMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 715 (100),  $(\text{MH}+5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 671 (22),  $(\text{MH}+4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 627 (69),  $(\text{MH}+3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 583 (64),  $(\text{MH}+2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 539 (64),  $(\text{MH}+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 495 (39),  $\text{MH}^+$ ; 451 (2),  $(\text{MH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 407 (2),  $(\text{MH}-2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 7.80/7.34 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 8.3$  Hz, 4 H,  $-\text{C}_6\text{H}_4-$ ), 4.16/3.69 (AA'BB'-System, 4 H, Aryl- $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 3.71-3.51 (m, 24 H,  $-\text{OCH}_2-$ ), 3.38 (s, 3 H,  $-\text{OCH}_3$ ), 2.45 (s, 3 H, Aryl- $\text{CH}_3$ ).

#### 6.5.1.9 4-Toluolsulfonsäure(polyethylenglykol-550-monomethylether-1-yl)ester (37)

Analog AAV 3 setzt man 82.50 g (0.150 mol) Polyethylenglykol-550-monomethylether mit 30.50 g (0.160 mol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid um. Nach Aufarbeitung erhält man ein gelbes Öl, das durch Säulenchromatographie über SiO<sub>2</sub> mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20:1) als Laufmittel gereinigt werden kann. Nach Abtrennung einer dünnen, gelben Zone mit überschüssigem 4-Toluolsulfonsäurechlorid eluiert das farblose Produkt **37**.

**C<sub>32</sub>H<sub>58</sub>O<sub>15</sub>S (714.87)**

**Ausbeute:** 68.70 g (0.098 mol, 65 %) farbloses Öl

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3070, 3040 (=CH); 2960, 2880, 2820 (-CH); 1610 (C=C); 1360, 1190 (S=O); 1120 (C-O, Dialkylether); 820 (CH-ooop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-FDMS:** *m/z* (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 1067 (7), (MH+8CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 1023 (6), (MH+7CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 979 (20), (MH+6CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 935 (35), (MH+5CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 891 (65), (MH+4CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 847 (85), (MH+3CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 803 (100), (MH+2CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 759 (82), (MH+CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 715 (71), MH<sup>+</sup>; 671 (53), (MH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 627 (33), (MH-2CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 583 (16), (MH-3CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 7.80/7.35 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 8.3 Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), 4.16/3.69 (AA'BB'-System, 4 H, Aryl-SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.71-3.52 (m, 44 H, -OCH<sub>2</sub>-), 3.38 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>), 2.45 (s, 3 H, Aryl-CH<sub>3</sub>).

#### 6.5.1.10 4-Toluolsulfonsäure(polyethylenglykol-750-monomethylether-1-yl)ester (38)

Entsprechend AAV 3 werden 112.50 g (0.150 mol) Polyethylenglykol-750-monomethylether mit 30.50 g (0.160 mol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid umgesetzt. Nach der Aufarbeitung ergibt sich ein gelbes, wachsartiges Rohprodukt, das über SiO<sub>2</sub> chromatographiert wird, wobei als Laufmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20:1) dient. Hierbei wird der kurze, gelbe Vorlauf verworfen, bevor das Produkt **38** als breite, farblose Zone eluiert.

**C<sub>42</sub>H<sub>78</sub>O<sub>20</sub>S (935.13)**

**Ausbeute:** 113.93 g (0.126 mol, 84 %) farblose, wachsartige Flüssigkeit

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3060, 3020 (=CH); 2960, 2880, 2820 (-CH); 1600, 1500 (C=C); 1360, 1180 (S=O); 1110 (C-O, Dialkylether); 820 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-FDMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1111 (14),  $(\text{MH}+4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 1067 (24),  $(\text{MH}+3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 1023 (46),  $(\text{MH}+2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 979 (80),  $(\text{MH}+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 935 (96),  $\text{MH}^+$ ; 891 (100),  $(\text{MH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 847 (90),  $(\text{MH}-2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 803 (84),  $(\text{MH}-3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 759 (64),  $(\text{MH}-4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 715 (50),  $(\text{MH}-5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ .

**$^1\text{H}$ -NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 7.80/7.35 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 8.3$  Hz, 4 H,  $-\text{C}_6\text{H}_4-$ ), 4.16/3.69 (AA'BB'-System, 4 H, Aryl- $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 3.71-3.53 (m, 64 H,  $-\text{OCH}_2-$ ), 3.38 (s, 3 H,  $-\text{OCH}_3$ ), 2.45 (s, 3 H, Aryl- $\text{CH}_3$ ).

## 6.5.2 Veretherung der 4-Toluolsulfonsäureester mit 4-Hydroxybenzaldehyd

### 6.5.2.1 4-(1,4,7-Trioxaocetyl)benzaldehyd (39)

11.77 g (42.9 mmol) 4-Toluolsulfonsäure(3,6-dioxaheptyl)ester **32** und 4.76 g (39.0 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd werden in Anlehnung an AAV 4 mit 16.03 g (116.0 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in 100 ml abs. DMF am Rückfluss erhitzt. Nach 48 h ist der Umsatz praktisch quantitativ. Zur weiteren Reinigung wird das Rohprodukt über  $\text{SiO}_2$  mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  als Laufmittel chromatographiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man einen Feststoff, der aus Ether/Petrolether (40/60) umkristallisiert wird.

**$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$  (224.26)**

**Ausbeute:** 7.54 g (33.6 mmol, 86 %) feine, farblose Kristallnadeln

**Schmp.:** 43 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3060, 3020 (=CH); 2980, 2920, 2870, 2820 (-CH); 2720 (-CHO); 1690 (C=O); 1590, 1570, 1500 (C=C); 1250, 1100 (C-O, Ether); 800 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-EIMS:**  $m/z$  (%) (70 eV): 224 (13),  $\text{M}^+$ ; 148 (18),  $(\text{M}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)^+$ ; 121 (14),  $(\text{M}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_3)^+$ ; 103 (19),  $((\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_3)^+$ ; 59 (100),  $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)^+$ .



**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 9.89 (s, 1 H, -CHO), 7.83/7.02 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.8 Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), 4.23/3.89 (AA'BB'-System, 4 H, Aryl-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.73/3.58 (AA'BB'-System, 4 H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.40 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 64.27, H 7.19; gef. C 64.17, H 7.24.

#### 6.5.2.2 4-(1,4,7,10-Tetraoxaundecyl)benzaldehyd (40)

Gemäß AAV 4 werden 27.32 g (85.8 mmol) 4-Toluolsulfonsäure(3,6,9-trioxaundecyl)ester **33** zusammen mit 9.53 g (78.0 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd und 32.06 g (232.0 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 200 ml abs. DMF umgesetzt. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt über SiO<sub>2</sub> chromatographiert, wobei mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zuerst Verunreinigungen abgetrennt werden können, bevor das Produkt **40** als breite Zone eluiert.

**C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> (268.31)**

**Ausbeute:** 19.99 g (74.5 mmol, 96 %) fast farbloses, zähflüssiges Öl

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3080 (=CH); 2980, 2920, 2880 (-CH); 2730 (-CHO); 1690 (C=O); 1590, 1570, 1500 (C=C); 1250, 1100 (C-O, Ether); 830 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-DCIMS:**  $m/z$  (%) (NH<sub>3</sub>): 286 (100), (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>; 269 (10), MH<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 9.89 (s, 1 H, -CHO), 7.83/7.02 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.8 Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), 4.22/3.90 (AA'BB'-System, 4 H, Aryl-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.75/3.69 (AA'BB'-System, 4 H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.65/3.56 (AA'BB'-System, 4 H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.38 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 62.67, H 7.51; gef. C 62.43, H 7.53.

#### 6.5.2.3 4-(1,4,7,10,13-Pentaoxatetradecyl)benzaldehyd (41)

Wie in AAV 4 beschrieben, löst man 34.10 g (94.0 mmol) 4-Toluolsulfonsäure(3,6,9,12-tetraoxatetradecyl)ester **34** und 10.45 g (86.0 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd in 200 ml abs. DMF. Nach Zugabe von 35.13 g (254.0 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> erhitzt man 48 h unter Rückfluss. Das isolierte Rohprodukt reinigt man durch Chromatographie über SiO<sub>2</sub> (30 × 5 cm) mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (100:1) als Laufmittel, wobei die erste Fraktion als Verunreinigung verworfen wird und das Produkt als breite Zone eluiert.

**C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub> (312.36)**

**Ausbeute:** 23.15 g (74.0 mmol, 86 %) fast farbloses, zähflüssiges Öl

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3080, 3050 (=CH); 2980, 2920, 2890 (-CH); 2740 (-CHO); 1700 (C=O); 1610, 1590, 1520 (C=C); 1270, 1120 (C-O, Ether); 840 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-DCIMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{NH}_3$ ): 330 (100),  $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$ ; 313 (4),  $\text{MH}^+$ ; 242 (21),  $(\text{M}+\text{NH}_4-2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ .

**$^1\text{H}$ -NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 9.89 (s, 1 H, -CHO), 7.83/7.02 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 8.9$  Hz, 4 H,  $-\text{C}_6\text{H}_4-$ ), 4.22/3.90 (AA'BB'-System, 4 H, Aryl- $\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 3.76-3.51 (m, 12 H,  $-\text{OCH}_2-$ ), 3.38 (s, 3 H,  $-\text{OCH}_3$ ).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 61.52, H 7.74; gef. C 61.84, H 7.70.

#### 6.5.2.4 4-(1,4,7,10,13,16-Hexaoxaheptadecyl)benzaldehyd (42)

39.02 g (96.0 mmol) 4-Toluolsulfonsäure(3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)ester **35** und 10.75 g (88.0 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd werden in Anlehnung an AAV 4 mit 35.80 g (259.0 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in 200 ml abs. DMF am Rückfluss erhitzt. Nach 48 h ist der Umsatz praktisch quantitativ. Zur Reinigung wird das Rohprodukt über  $\text{SiO}_2$  (30  $\times$  5 cm) mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (100:1) als Laufmittel chromatographiert, wobei die erste dünne Zone als Verunreinigung verworfen wird und die zweite breite Zone als Produkt **42** isoliert wird.

#### $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_7$ (356.42)

**Ausbeute:** 25.78 g (72.0 mmol, 82 %) fast farbloses, zähflüssiges Öl

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3080, 3050 (=CH); 2930, 2890 (-CH); 2750 (-CHO); 1700 (C=O); 1610, 1590, 1520 (C=C); 1270, 1120 (C-O, Ether); 840 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-DCIMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{NH}_3$ ): 374 (100),  $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$ ; 286 (24),  $(\text{M}+\text{NH}_4-2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ .

**$^1\text{H}$ -NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 9.89 (s, 1 H, -CHO), 7.83/7.02 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 8.8$  Hz, 4 H,  $-\text{C}_6\text{H}_4-$ ), 4.22/3.89 (AA'BB'-System, 4 H, Aryl- $\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 3.77-3.52 (m, 16 H,  $-\text{OCH}_2-$ ), 3.38 (s, 3 H,  $-\text{OCH}_3$ ).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 60.66, H 7.92; gef. C 60.47, H 7.83.

**6.5.2.5 4-(Polyethylenglykol-350-monomethylether-1-yl)benzaldehyd (43)**

Gemäß AAV 4 werden 50.42 g (100.0 mmol) 4-Toluolsulfonsäure(polyethylenglykol-350-monomethylether-1-yl)ester **36** zusammen mit 11.24 g (92.0 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd und 37.29 g (270.0 mmol)  $K_2CO_3$  in 200 ml abs. DMF umgesetzt. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt über  $SiO_2$  chromatographiert, wobei mit  $CH_2Cl_2$  zuerst Verunreinigungen abgetrennt werden können, bevor das Produkt **43** mit dem Laufmittelgemisch  $CH_2Cl_2/MeOH$  (20:1) als breite Zone eluiert.

 **$C_{22}H_{36}O_9$  (444.52)**

**Ausbeute:** 33.78 g (76.0 mmol, 83 %) fast farbloses, zähflüssiges Öl

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]: 3080 (=CH); 2960, 2880, 2840 (-CH); 2750 (-CHO); 1700 (C=O); 1610, 1590, 1520 (C=C); 1270, 1120 (C-O, Ether); 840 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-FDMS:**  $m/z$  (%) ( $CH_2Cl_2$ ): 621 (8),  $(MH+4CH_2CH_2O)^+$ ; 577 (6),  $(MH+3CH_2CH_2O)^+$ ; 533 (28),  $(MH+2CH_2CH_2O)^+$ ; 489 (60),  $(MH+CH_2CH_2O)^+$ ; 445 (64),  $MH^+$ ; 401 (100),  $(MH-CH_2CH_2O)^+$ ; 357 (100),  $(MH-2CH_2CH_2O)^+$ ; 313 (75),  $(MH-3CH_2CH_2O)^+$ ; 269 (16),  $(MH-4CH_2CH_2O)^+$ .

**$^1H$ -NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ , 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 9.89 (s, 1 H, -CHO), 7.83/7.02 (AA'BB'-System,  $^3J(H,H) = 8.7$  Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), 4.22/3.89 (AA'BB'-System, 4 H, Aryl-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.75-3.52 (m, 24 H, -OCH<sub>2</sub>-), 3.38 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>).

**6.5.2.6 4-(Polyethylenglykol-550-monomethylether-1-yl)benzaldehyd (44)**

Wie in AAV 4 beschrieben, löst man 68.70 g (96.0 mmol) 4-Toluolsulfonsäure-(polyethylenglykol-550-monomethylether-1-yl)ester **37** und 10.97 g (90.0 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd in 200 ml abs. DMF. Nach Zugabe von 36.54 g (264.0 mmol)  $K_2CO_3$  erhitzt man 48 h unter Rückfluss. Das isolierte Rohprodukt reinigt man durch Chromatographie über  $SiO_2$  mit  $CH_2Cl_2$  als Laufmittel, wobei die erste Fraktion als Verunreinigung verworfen wird und das Produkt **44** mit  $CH_2Cl_2/MeOH$  (20:1) als breite Zone eluiert.

 **$C_{32}H_{56}O_{14}$  (664.79)**

**Ausbeute:** 48.00 g (72.0 mmol, 80 %) fast farbloses, zähflüssiges Öl

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3080, 3060 (=CH); 2960, 2880, 2830 (-CH); 2750 (-CHO); 1690 (C=O); 1610, 1590, 1520 (C=C); 1270, 1110 (C-O, Ether); 840 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-FDMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 885 (7),  $(\text{MH}+5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 841 (8),  $(\text{MH}+4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 797 (12),  $(\text{MH}+3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 753 (30),  $(\text{MH}+2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 709 (40),  $(\text{MH}+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 665 (55),  $\text{MH}^+$ ; 621 (37),  $(\text{MH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 577 (20),  $(\text{MH}-2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 533 (5),  $(\text{MH}-3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 489 (3),  $(\text{MH}-4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ .

**$^1\text{H}$ -NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 9.89 (s, 1 H, -CHO), 7.83/7.03 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 8.8$  Hz, 4 H,  $-\text{C}_6\text{H}_4-$ ), 4.22/3.89 (AA'BB'-System, 4 H, Aryl- $\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 3.76-3.52 (m, 44 H,  $-\text{OCH}_2-$ ), 3.38 (s, 3 H,  $-\text{OCH}_3$ ).

#### 6.5.2.7 4-(Polyethylenglykol-750-monomethylether-1-yl)benzaldehyd (45)

70.50 g (75.0 mmol) 4-Toluolsulfonsäure(polyethylenglykol-750-monomethylether-1-yl)ester **38** und 8.79 g (72.0 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd werden entsprechend AAV 4 mit 29.04 g (210.0 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in 200 ml abs. DMF am Rückfluss erhitzt. Nach 48 h ist der Umsatz praktisch quantitativ. Zur weiteren Reinigung wird das braune, wachsartige Rohprodukt über  $\text{SiO}_2$  mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  als Laufmittel chromatographiert, wobei die erste dünne Zone als Verunreinigung verworfen wird und das Produkt **45** mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (20:1) in Form einer breiten Zone eluiert.

**$\text{C}_{42}\text{H}_{76}\text{O}_{19}$  (885.05)**

**Ausbeute:** 54.50 g (61.0 mmol, 86 %) gelbliches, zähflüssiges Öl

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3090, 3060 (=CH); 2980, 2880, 2840 (-CH); 2760 (-CHO); 1690 (C=O); 1610, 1590, 1520 (C=C); 1270, 1120 (C-O, Ether); 840 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 1\%$  AcOH): 1017 (5),  $(\text{MH}+3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 973 (8),  $(\text{MH}+2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 929 (15),  $(\text{MH}+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 885 (20),  $\text{MH}^+$ ; 841 (35),  $(\text{MH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 797 (42),  $(\text{MH}-2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 753 (47),  $(\text{MH}-3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 709 (41),  $(\text{MH}-4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 665 (35),  $(\text{MH}-5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 621 (18),  $(\text{MH}-6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ .



### 6.5.3.2 3,4-Bis(1,4,7,10-tetraoxaundecyl)benzaldehyd (47)

Wie in Kapitel 6.5.3.1 beschrieben, löst man 42.03 g (132.0 mmol) 4-Toluolsulfonsäure-(3,6,9-trioxaundecyl)ester **33** und 8.29 g (60.0 mmol) 3,4-Dihydroxybenzaldehyd in 200 ml abs. DMF. Nach Zugabe von 49.33 g (357.0 mmol)  $K_2CO_3$  erhitzt man 60 h unter Rückfluss. Das isolierte Rohprodukt reinigt man durch Chromatographie über  $SiO_2$  mit  $CH_2Cl_2$  als Laufmittel, wobei die erste Fraktion als Verunreinigung verworfen wird und das Produkt **47** mit  $CH_2Cl_2/MeOH$  (20:1) als breite Zone eluiert.

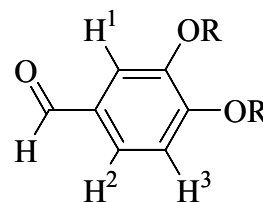
#### $C_{21}H_{34}O_9$ (430.49)

**Ausbeute:** 22.60 g (52.0 mmol, 87 %) fast farbloses, zähflüssiges Öl

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]: 3080 (=CH); 2940, 2890, 2840 (-CH); 2750 (-CHO); 1690 (C=O); 1600, 1590, 1520 (C=C); 1280, 1130 (C-O, Ether); 830 (CH-ooop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-DCIMS:**  $m/z$  (%) ( $NH_3$ ): 448 (100),  $(M+NH_4)^+$ .

**$^1H$ -NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ , 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 9.84 (s, 1 H, -CHO), 7.45 (ABC-System,  $^3J(H^2, H^3) = 8.7$  Hz,  $^4J(H^1, H^2) = 1.8$  Hz, 1 H,  $H^2$ ), 7.43 (ABC-System,  $^4J(H^1, H^2) = 1.8$  Hz, 1 H,  $H^1$ ), 7.00 (ABC-System,  $^3J(H^2, H^3) = 8.7$  Hz, 1 H,  $H^3$ ), 4.24/3.90 (AA'BB'-System, 8 H, Aryl- $OCH_2CH_2$ -), 3.75/3.55 (AA'BB'-System, 8 H,  $-OCH_2CH_2$ -), 3.67/3.65 (AA'BB'-System, 8 H,  $-OCH_2CH_2-OCH_3$ ), 3.39 (s, 6 H,  $-OCH_3$ ).



**Elementaranalyse:** [%] ber. C 58.59, H 7.96; gef. C 58.32, H 8.07.

## 6.5.4 Derivatisierung von Tetraarylporphyrinen mit Polyethylenglykol-Seitenketten

### 6.5.4.1 meso-Tetraphenylporphyrin (TPP) (48)

Analog AAV 5 werden 10.70 g (0.16 mol, 11.2 ml) frisch destilliertes Pyrrol und 17.0 g (0.16 mol, 16.0 ml) Benzaldehyd zu 600 ml siedender Propionsäure gegeben, wobei sich die Reaktionsmischung augenblicklich rot färbt. Nach 30 min in der Siedehitze läßt man auf RT abkühlen, saugt den gebildeten Niederschlag über einen Büchner-Trichter ab und wäscht ihn sorgfältig mit MeOH und heißem  $H_2O$ . Die violetten, glänzenden Kristalle werden zunächst an Luft und dann im ÖV getrocknet.

#### $C_{44}H_{30}N_4$ (614.75)

- Ausbeute:** 4.95 g (8.05 mmol, 20 %) violette Kristalle
- Schmp.:** > 250 °C
- IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3320 (=NH); 3060, 3020 (=CH); 800, 700 (CH-oop, monosubstituierter Aromat).
- PI-LISIMS:**  $m/z$  (%) (MNBA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 615 (100), MH<sup>+</sup>.
- UV/Vis (DMSO):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 418 (5.52); 515 (4.12); 549 (3.76); 590 (3.57); 646 (3.58).
- <sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.84 (s, 8 H, =CH), 8.22 (m, 8 H, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>H<sub>3</sub>), 7.74 (m, 12 H, *m,p*-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>H<sub>3</sub>), -2.77 (s, 2 H, =NH).
- Elementaranalyse:** [%] ber. C 85.97, H 4.92, N 9.11; gef. C 85.67, H 5.21, N 9.20.

#### 6.5.4.2 5-(4-Hydroxyphenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin (49)

Analog zu AAV 5 werden 9.20 g (0.075 mol) frisch sublimierter (ÖV, 150 °C) 4-Hydroxybenzaldehyd und 23.77 g (0.224 mol, 22.6 ml) Benzaldehyd in 500 ml Propionsäure unter kräftigem Rühren zum Sieden erhitzt. Man gibt 20.2 g (0.30 mol, 20.8 ml) frisch destilliertes Pyrrol zu und erhitzt 1 h am Rückfluss. Nachdem die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, saugt man das violette Produkt ab, wäscht mit EtOH und trocknet im ÖV. Das resultierende Rohprodukt enthält verschiedene Porphyrine, die durch Chromatographie über SiO<sub>2</sub> (60 × 5 cm) mit dem Laufmittelgemisch CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH getrennt werden, wobei zuerst mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5,10,15,20-Tetraphenylporphyrin **48** abgetrennt und anschließend das Produkt **49** durch Eluieren mit dem Laufmittelgemisch CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (100:1) isoliert werden kann. Durch Erhöhen des MeOH-Gehaltes können Isomere von Bis(4-hydroxyphenyl)diphenylporphyrin erhalten werden.

#### C<sub>44</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O (630.75)

- Ausbeute:** 2.37 g (3.75 mmol, 5 %) violette Kristalle
- Schmp.:** > 250 °C
- IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3550 (-OH); 3320 (=NH); 3060, 3020 (=CH); 1610, 1600, 1520 (C=C); 800 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).
- PI-LISIMS:**  $m/z$  (%) (MNBA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 631 (100), MH<sup>+</sup>.
- UV/Vis (DMSO):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 420 (5.51); 516 (4.17); 552 (3.92); 592 (3.64); 648 (3.73).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 10.00 (s, 1 H, Aryl-OH), 8.90 (d, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 4.9 Hz, 2 H, =CH Pos. 3, 7), 8.82 (s, 4 H, =CH Pos. 12, 13, 17, 18), 8.80 (d, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 4.9 Hz, 2 H, =CH Pos. 2, 8), 8.24-8.20 (m, 6 H, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>H<sub>3</sub>), 8.02 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 8.3 Hz, 2 H, 2,6-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), 7.85-7.77 (m, 9 H, *m,p*-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>H<sub>3</sub>), 7.22 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 8.3 Hz, 2 H, 3,5-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), -2.89 (s, 2 H, =NH).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 83.79, H 4.79, N 8.88; gef. C 83.96, H 5.10, N 8.59.

#### 6.5.4.3 5,10,15,20-Tetrakis(4-hydroxyphenyl)porphyrin (50)

Analog AAV 6 werden 2.93 g (24.0 mmol) im ÖV sublimierter 4-Hydroxybenzaldehyd mit 1.61 g (24.0 mmol, 1.66 ml) Pyrrol umgesetzt. Nach der Aufarbeitung trägt man das auf SiO<sub>2</sub> aufgezogene schwarzbraune Rohprodukt auf eine bereits mit SiO<sub>2</sub> befüllte Chromatographiesäule auf und eluiert mit einem Laufmittelgemisch CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF (20:1) zuerst eine gelbe Zone, welche nicht umgesetztes *p*-Chloranil enthält. Erhöht man anschließend den THF-Anteil auf CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF (10:1), so wandert das Produkt **50** in Form einer dicken, violetten Bande. Nach Abziehen des Lösungsmittels nimmt man das Porphyrin in heißem THF auf, filtriert unlösliche Bestandteile ab und überschichtet die violette Lösung vorsichtig mit der dreifachen Menge heißem Cyclohexan. Diese Mischung lässt man im Wasserbad über Nacht langsam abkühlen. Die gebildeten Kristalle werden über einen Büchner-Trichter abgesaugt, mit Cyclohexan gewaschen und im ÖV getrocknet.

#### C<sub>44</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (678.75)

**Ausbeute:** 1.81 g (2.67 mmol, 45 %) feine, violette Kristallnadeln

**Schmp.:** > 250 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3320 (=NH); 3010 (=CH); 1610, 1590, 1510 (C=C); 800 (CH<sub>2</sub>oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-LISIMS:** *m/z* (%) (MNBA/MeOH): 679 (100), MH<sup>+</sup>.

**UV/Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 425 (5.43); 520 (3.96); 559 (3.92); 596 (3.45); 653 (3.64).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, *d*<sub>6</sub>-Aceton, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.93 (s, 8 H, =CH), 8.87 (s, 4 H, Aryl-OH), 8.07/7.30 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 8.3 Hz, 16 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), -2.69 (sb, 2 H, =NH).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 77.86, H 4.46, N 8.25; gef. C 78.10, H 4.10, N 8.03.



#### 6.5.4.4 5-(4-Hydroxyphenyl)-10,15,20-tris[4-(1,4,7-trioxaoctyl)phenyl]porphyrin (51)

In Anlehnung an AAV 7 setzt man 366 mg (3.00 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd und 2.02 g (9.00 mmol) 4-(1,4,7-Trioxaoctyl)benzaldehyd **39** mit 805 mg (12.00 mmol, 830  $\mu$ l) Pyrrol in 1.2 l abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  um. Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt über  $\text{SiO}_2$  ( $40 \times 3.5$  cm) chromatographiert, wobei der schwarze Vorlauf und die gelbe Zone mit überschüssigem *p*-Chloranil verworfen werden. Die gesammelte Mischung der verschiedenen Porphyrinkomponenten wird erneut einer Chromatographie über  $\text{SiO}_2$  ( $50 \times 2.5$  cm) mit einem Laufmittelgemisch  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (80:1) unterzogen, um die einzelnen Porphyrinfraktionen zu isolieren. Die erste violette Zone, bei der es sich um das Porphyrin mit vier Polyether-Seitenketten handelt, wird abgetrennt. Erhöht man das Mischungsverhältnis auf (50:1), so eluiert das Produkt als kompakte, rotviolette Zone, die isoliert und vom Lösungsmittel befreit wird. Nach einer Umkristallisation aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Cyclohexan}$  erhält man das Produkt **51** in Form violetter Kristalle.

#### $\text{C}_{59}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_{10}$ (985.14)

**Ausbeute:** 266 mg (0.27 mmol, 9 %) violette Kristalle

**Schmp.:** 210-211  $^{\circ}\text{C}$

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3520-3260 (-OH); 3320 (=NH); 3060, 3030 (=CH); 2920, 2870, 2820 (-CH); 1600, 1500 (C=C); 1240, 1100 (C-O, Ether); 800 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-LISIMS:**  $m/z$  (%) (MNBA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 985 (100),  $\text{MH}^+$ .

**UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):**  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 420 (5.58); 518 (4.28); 556 (4.10); 593 (3.76); 650 (3.77).

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24  $^{\circ}\text{C}$ , TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.84/8.80 (AB-System,  $^3J(\text{H,H}) = 4.8$  Hz, 4 H, =CH Pos. 2, 3, 7, 8), 8.82/8.81 (AB-System,  $^3J(\text{H,H}) = 4.2$  Hz, 4 H, =CH Pos. 12, 13, 17, 18), 8.06/7.25 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H,H}) = 8.7$  Hz, 4 H, - $\text{C}_6\text{H}_4$ - Pos. 5), 8.04/7.16 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H,H}) = 8.7$  Hz, 4 H, - $\text{C}_6\text{H}_4$ - Pos. 15), 8.01/7.18 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H,H}) = 8.7$  Hz, 8 H, - $\text{C}_6\text{H}_4$ - Pos. 10, 20), 5.82 (sb, 1 H, Aryl-OH), 4.37/4.03 (AA'BB'-System, 4 H, Aryl- $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ - Pos. 15), 4.25/3.97 (AA'BB'-System, 8 H, Aryl- $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ - Pos. 10, 20), 3.85/3.68 (AA'BB'-System, 12 H, - $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -), 3.47 (s, 9 H, - $\text{OCH}_3$ ), -2.75 (sb, 2 H, =NH).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 71.93, H 6.14, N 5.69; gef. C 71.87, H 6.64, N 5.20.

#### 6.5.4.5 5-(4-Hydroxyphenyl)-10,15,20-tris[4-(1,4,7,10-tetraoxaundecyl)phenyl]-porphyrin (**52**)

Analog zu AAV 7 rührt man 2.42 g (9.00 mmol) 4-(1,4,7,10-Tetraoxaundecyl)benzaldehyd **40**, 366 mg (3.00 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd und 805 mg (12.00 mmol, 830  $\mu$ l) Pyrrol in 1.2 l abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Nach der Aufarbeitung liefert die erste Chromatographie über  $\text{SiO}_2$  ein Produktgemisch, dessen Bestandteile in einem weiteren Reinigungsschritt getrennt werden können. Dazu chromatographiert man erneut über  $\text{SiO}_2$  ( $50 \times 2.5$  cm) und beginnt dabei mit einer Laufmittelmischung von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (100:1). Nach Abtrennung der ersten violetten Zone, die das Porphyrin mit vier Polyether-Seitenketten enthält, eluiert das Produkt **52** als kompakte, rotviolette Zone. Nach einer Umkristallisation aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Cyclohexan}$  lässt sich **52** in Form violetter Kristalle isolieren.

#### $\text{C}_{65}\text{H}_{72}\text{N}_4\text{O}_{13}$ (1117.30)

**Ausbeute:** 336 mg (0.30 mmol, 10 %) violette Kristalle

**Schmp.:** 150-151  $^\circ\text{C}$

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3600-3200 (-OH); 3330 (=NH); 3040 (=CH); 2930, 2890, 2840 (-CH); 1620, 1520, 1480 (C=C); 1250, 1110 (C-O, Ether); 810 (CH-ooop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 1\% \text{ AcOH}$ ): 1117 (100),  $\text{MH}^+$ .

**UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):**  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 420 (5.58); 518 (4.27); 556 (4.09); 593 (3.75); 650 (3.77).

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24  $^\circ\text{C}$ , TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.84/8.77 (AB-System,  $^3J(\text{H,H}) = 4.8$  Hz, 4 H, =CH Pos. 2, 3, 7, 8), 8.78/8.76 (AB-System,  $^3J(\text{H,H}) = 4.9$  Hz, 4 H, =CH Pos. 12, 13, 17, 18), 8.03/7.17 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H,H}) = 8.7$  Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 5), 8.02/7.20 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H,H}) = 8.7$  Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 15), 7.95/7.13 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H,H}) = 8.7$  Hz, 8 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 10, 20), 5.93 (sb, 1 H, Aryl-OH), 4.36/4.03 (AA'BB'-System, 4 H, Aryl-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- Pos. 15), 4.25/3.97 (AA'BB'-System, 8 H, Aryl-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- Pos. 10, 20), 3.86/3.76 (AA'BB'-System, 12 H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.74/3.62 (AA'BB'-System, 12 H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.42 (s, 9 H, -OCH<sub>3</sub>), -2.78 (sb, 2 H, =NH).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 69.88, H 6.50, N 5.01; gef. C 69.58, H 6.47, N 4.81.

#### 6.5.4.6 5-(4-Hydroxyphenyl)-10,15,20-tris[4-(1,4,7,10,13-pentaoxatetradecyl)-phenyl]porphyrin (53)

Gemäß AAV 7 werden 366 mg (3.00 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd und 2.81 g (9.00 mmol) 4-(1,4,7,10,13-Pentaoxatetradecyl)benzaldehyd **41** zusammen mit 805 mg (12.00 mmol, 830  $\mu$ l) Pyrrol in 1.2 l abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  umgesetzt. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wird über  $\text{SiO}_2$  ( $40 \times 3.5$  cm) chromatographiert, wobei eine Mischung verschiedener Porphyrinkomponenten isoliert werden kann. Durch eine erneute Chromatographie über  $\text{SiO}_2$  ( $50 \times 2.5$  cm) mit einer Laufmittelmischung von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (100:1) lässt sich das Porphyrin mit vier Polyether-Seitenketten als erste violette Zone abtrennen, bevor das Produkt **53** mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (40:1) in Form einer breiten, violetten Zone eluiert.

**$\text{C}_{71}\text{H}_{84}\text{N}_4\text{O}_{16}$  (1249.46)**

**Ausbeute:** 337 mg (0.27 mmol, 9 %) violettes Pulver

**Schmp.:** 65-70 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3600-3200 (-OH); 3320 (=NH); 3060, 3040 (=CH); 2920, 2860, 2820 (-CH); 1610, 1510, 1480 (C=C); 1250, 1110 (C-O, Ether); 800 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 1\%$  AcOH): 1249 (100),  $\text{MH}^+$ .

**UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):**  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 422 (5.54); 518 (4.10); 556 (3.92); 593 (3.57); 649 (3.59).

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.84 (m, 8 H, =CH), 8.08/7.27 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H,H}) = 8.5$  Hz, 4 H,  $-\text{C}_6\text{H}_4-$  Pos. 5), 8.01/7.17 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H,H}) = 8.7$  Hz, 12 H,  $-\text{C}_6\text{H}_4-$  Pos. 10, 15, 20), 5.94 (sb, 1 H, Aryl-OH), 4.41/4.05 (AA'BB'-System, 12 H, Aryl- $\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 3.99-3.74 (m, 24 H,  $-\text{OCH}_2-$ ), 3.69/3.59 (AA'BB'-System, 12 H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.40 (s, 9 H,  $-\text{OCH}_3$ ), -2.77 (sb, 2 H, =NH).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 68.25, H 6.78, N 4.48; gef. C 68.92, H 6.81, N 4.06.

#### 6.5.4.7 5-(4-Hydroxyphenyl)-10,15,20-tris[4-(1,4,7,10,13,16-hexaoxaheptadecyl)-phenyl]porphyrin (54)

In Anlehnung an AAV 7 setzt man 366 mg (3.00 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd und 3.21 g (9.00 mmol) 4-(1,4,7,10,13,16-Hexaoxaheptadecyl)benzaldehyd **42** mit 805 mg (12.00 mmol, 830  $\mu$ l) Pyrrol in 1.2 l abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  um. Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt über

SiO<sub>2</sub> (40 × 3.5 cm) chromatographiert, wobei der schwarze Vorlauf und die gelbe Zone mit überschüssigem *p*-Chloranil verworfen werden. Um die einzelnen Porphyrinfraktionen isolieren zu können, wird die gesammelte Mischung der verschiedenen Porphyrinkomponenten erneut einer Chromatographie über SiO<sub>2</sub> (50 × 2.5 cm) mit einem Laufmittelgemisch CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (100:1) unterzogen. Die erste violette Zone, bei der es sich um das Porphyrin mit vier Polyether-Seitenketten handelt, wird abgetrennt. Erhöht man das Mischungsverhältnis auf (20:1), so eluiert das Produkt **54** als kompakte, rotviolette Zone.

**C<sub>77</sub>H<sub>96</sub>N<sub>4</sub>O<sub>19</sub> (1381.62)**

**Ausbeute:** 497 mg (0.36 mmol, 12 %) violettes Pulver

**Schmp.:** 60-65 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3600-3200 (-OH); 3320 (=NH); 3060, 3040 (=CH); 2940, 2880, 2820 (-CH); 1610, 1520, 1490 (C=C); 1250, 1120 (C-O, Ether); 810 (CH-*oop*, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:** *m/z* (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 1 % AcOH): 1381 (30), MH<sup>+</sup>.

**UV/Vis (CHCl<sub>3</sub>):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 422 (5.54); 519 (4.13); 556 (3.95); 593 (3.61); 650 (3.62).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.85 (m, 8 H, =CH), 8.10/7.15 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 8.5 Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 5), 8.10/7.29 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 8.7 Hz, 12 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 10, 15, 20), 5.98 (sb, 1 H, Aryl-OH), 4.42/4.06 (AA'BB'-System, 12 H, Aryl-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.89-3.52 (m, 48 H, -OCH<sub>2</sub>-), 3.37 (s, 9 H, -OCH<sub>3</sub>), -2.76 (sb, 2 H, =NH).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 66.94, H 7.00, N 4.06; gef. C 66.41, H 7.58, N 3.37.

**6.5.4.8 5-(4-Hydroxyphenyl)-10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-350-monomethylether-1-yl)phenyl]porphyrin (55)**

In Analogie zu AAV 7 rührt man 2.42 g (9.00 mmol) 4-(Polyethylenglykol-350-monomethylether-1-yl)benzaldehyd **43**, 366 mg (3.00 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd und 805 mg (12.00 mmol, 830  $\mu$ l) Pyrrol in 1.2 l abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Nach der Aufarbeitung liefert die erste Chromatographie über SiO<sub>2</sub> ein Produktgemisch, dessen Bestandteile in einem weiteren Reinigungsschritt getrennt werden können. Dazu chromatographiert man erneut über SiO<sub>2</sub> (50 × 2.5 cm) und beginnt dabei mit einer Laufmittelmischung von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (50:1). Nach

Abtrennung der ersten violetten Zone, die das Porphyrin mit vier Polyether-Seitenketten enthält, eluiert das Produkt **55** mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20:1) als kompakte, rotviolette Zone.

**C<sub>89</sub>H<sub>120</sub>N<sub>4</sub>O<sub>25</sub> (1645.94)**

**Ausbeute:** 597 mg (0.36 mmol, 12 %) violetter, wachsartiger Feststoff

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3600-3200 (-OH); 3320 (=NH); 3060 (=CH); 2940, 2890, 2840 (-CH); 1620, 1520, 1480 (C=C); 1260, 1120 (C-O, Ether); 810 (CH-*oop*, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:** *m/z* (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 1 % AcOH): 1865 (15), (MH+5CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 1821 (25), (MH+4CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 1777 (54), (MH+3CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 1733 (97), (MH+2CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 1689 (100), (MH+CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 1645 (98), MH<sup>+</sup>; 1601 (92), (MH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 1557 (72), (MH-2CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 1513 (57), (MH-3CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 1469 (39), (MH-4CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

**UV/Vis (CHCl<sub>3</sub>):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 421 (5.58); 518 (4.20); 556 (4.02); 592 (3.67); 650 (3.67).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.84 (m, 8 H, =CH), 8.09/7.27 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 8.6 Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 5), 8.03/7.20 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 8.5 Hz, 12 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 10, 15, 20), 5.98 (sb, 1 H, Aryl-OH), 4.41/4.05 (AA'BB'-System, 12 H, Aryl-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.89-3.49 (m, 72 H, -OCH<sub>2</sub>-), 3.35 (s, 9 H, -OCH<sub>3</sub>), -2.77 (sb, 2 H, =NH).

**6.5.4.9 5-(4-Hydroxyphenyl)-10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-550-monomethylether-1-yl)phenyl]porphyrin (56)**

In Anlehnung an AAV 7 setzt man 366 mg (3.00 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd und 5.98 g (9.00 mmol) 4-(Polyethylenglykol-550-monomethylether-1-yl)benzaldehyd **44** mit 805 mg (12.00 mmol, 830  $\mu$ l) Pyrrol in 1.2 l abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> um. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wird über SiO<sub>2</sub> (40  $\times$  3.5 cm) chromatographiert, wobei eine Mischung verschiedener Porphyrinkomponenten erhalten wird. Durch eine erneute Chromatographie über SiO<sub>2</sub> (50  $\times$  2.5 cm) mit einer Laufmittelmischung von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (100:1) lässt sich das Porphyrin mit vier Polyether-Seitenketten als erste violette Zone abtrennen, bevor das Produkt **56** mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1) in Form einer breiten, violetten Zone eluiert.

**C<sub>119</sub>H<sub>180</sub>N<sub>4</sub>O<sub>40</sub> (2306.73)**

**Ausbeute:** 902 mg (0.39 mmol, 13 %) violetter, wachsartiger Feststoff

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3600-3200 (-OH); 3320 (=NH); 3080, 3040 (=CH); 2920, 2880, 2820 (-CH); 1610, 1520, 1510 (C=C); 1250, 1110 (C-O, Ether); 810 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 1\% \text{ AcOH}$ ): 2393 (76),  $(\text{MH}+2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2349 (100),  $(\text{MH}+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2305 (92),  $\text{MH}^+$ ; 2261 (83),  $(\text{MH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2217 (89),  $(\text{MH}-2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2173 (62),  $(\text{MH}-3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2129 (50),  $(\text{MH}-4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ .

**UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):**  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 422 (5.50); 518 (4.08); 556 (3.91); 592 (3.59); 650 (3.57).

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.84 (m, 8 H, =CH), 8.09/7.29 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H,H}) = 8.7$  Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 5), 8.03/7.21 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H,H}) = 8.4$  Hz, 12 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 10, 15, 20), 5.98 (sb, 1 H, Aryl-OH), 4.41/4.05 (AA'BB'-System, 12 H, Aryl-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.89-3.48 (m, 132 H, -OCH<sub>2</sub>-), 3.36 (s, 9 H, -OCH<sub>3</sub>), -2.77 (sb, 2 H, =NH).

#### 6.5.4.10 5-(4-Hydroxyphenyl)-10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-750-monomethylether-1-yl)phenyl]porphyrin (57)

Gemäß AAV 7 werden 366 mg (3.00 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd und 7.97 g (9.00 mmol) 4-(Polyethylenglykol-750-monomethylether-1-yl)benzaldehyd **45** zusammen mit 805 mg (12.00 mmol, 830  $\mu\text{l}$ ) Pyrrol in 1.2 l abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  umgesetzt. Nach der Aufarbeitung liefert die erste Chromatographie über  $\text{SiO}_2$  ein Produktgemisch, dessen Bestandteile in einem weiteren Reinigungsschritt getrennt werden können. Dazu chromatographiert man erneut über  $\text{SiO}_2$  (50  $\times$  2.5 cm) und beginnt dabei mit einer Laufmittelmischung von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (50:1). Nach Abtrennung der ersten violetten Zone, die das Porphyrin mit vier Polyether-Seitenketten enthält, erhöht man den MeOH-Anteil auf  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10:1), wobei das Produkt **57** als kompakte, rotviolette Zone wandert.

**$\text{C}_{149}\text{H}_{240}\text{N}_4\text{O}_{55}$  (2967.53)**

**Ausbeute:** 1.49 g (0.50 mmol, 17 %) violetter, wachsartiger Feststoff

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3600-3200 (-OH); 3320 (=NH); 3020 (=CH); 2920, 2880, 2840 (-CH); 1610, 1520, 1490 (C=C); 1250, 1110 (C-O, Ether); 810 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 1\% \text{ AcOH}$ ): 3053 (2),  $(\text{MH}+2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 3009 (3),  $(\text{MH}+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2965 (4),  $\text{MH}^+$ ; 2921 (5),  $(\text{MH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2877 (6),  $(\text{MH}-2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2833 (7),  $(\text{MH}-3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2789 (8),  $(\text{MH}-4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2745 (9),  $(\text{MH}-5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2701 (10),  $(\text{MH}-6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2657 (11),  $(\text{MH}-7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ .

**UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):**  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 422 (5.55); 519 (4.19); 556 (4.02); 593 (3.73); 650 (3.70).

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.85 (m, 8 H, =CH), 8.10/7.29 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H,H}) = 8.6$  Hz, 4 H,  $-\text{C}_6\text{H}_4-$  Pos. 5), 8.03/7.21 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H,H}) = 8.5$  Hz, 12 H,  $-\text{C}_6\text{H}_4-$  Pos. 10, 15, 20), 4.43/4.07 (AA'BB'-System, 12 H, Aryl- $\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 3.89-3.48 (m, 192 H,  $-\text{OCH}_2-$ ), 3.38 (s, 9 H,  $-\text{OCH}_3$ ), -2.77 (sb, 2 H, =NH). Das OH-Proton kann dem Spektrum nicht entnommen werden.

#### 6.5.4.11 5-(4-Hydroxyphenyl)-10,15,20-tris[3,4-bis(1,4,7-trioxaoctyl)phenyl]porphyrin (**58**)

Gemäß AAV 6 werden 733 mg (6.00 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd und 6.16 g (18.00 mmol) 3,4-Bis(1,4,7-trioxaoctyl)benzaldehyd **46** zusammen mit 1.61 g (24.00 mmol, 1.66 ml) Pyrrol in 800 ml 0.5 M wässriger SDS-Lösung umgesetzt. Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt über  $\text{SiO}_2$  ( $40 \times 3.5$  cm) chromatographiert, wobei als Laufmittel eine Mischung von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (100:1) dient. Der dünne Vorlauf wird abgetrennt und verworfen, die danach folgende langgezogene, tiefrote Zone wird isoliert. Zur weiteren Reinigung ist eine zweite Chromatographie über  $\text{SiO}_2$  ( $50 \times 2.5$  cm) mit dem Laufmittelgemisch  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (100:1) notwendig. Die erste violette Zone enthält wieder das vierfach aus **46** aufgebaute Porphyrin. Die darauffolgende violette Bande wird als Produkt **58** isoliert.

**$\text{C}_{74}\text{H}_{90}\text{N}_4\text{O}_{19}$  (1339.54)**

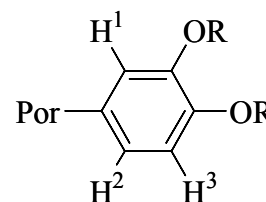
**Ausbeute:** 884 mg (0.66 mmol, 11 %) violetter, wachsartiger Feststoff

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3600-3200 ( $-\text{OH}$ ); 3320 ( $=\text{NH}$ ); 3060, 3020 ( $=\text{CH}$ ); 2940, 2880, 2840 ( $-\text{CH}$ ); 1600, 1520, 1500 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1270, 1120 ( $\text{C}-\text{O}$ , Ether); 820 ( $\text{CH}$ -oop, 1,3,4-trisubstituierter Aromat); 800 ( $\text{CH}$ -oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 1\% \text{ AcOH}$ ): 1339 (100),  $\text{MH}^+$ .

**UV/Vis (CHCl<sub>3</sub>):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 424 (5.55); 519 (4.21); 557 (4.01); 593 (3.73); 650 (3.68).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.86 (m, 8 H, =CH), 8.02/7.15 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 8.3$  Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), 7.80 (ABC-System,  $^4J(\text{H}^1, \text{H}^2) = 1.9$  Hz, 3 H, H<sup>1</sup>), 7.71 (ABC-System,  $^3J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 8.4$  Hz,  $^4J(\text{H}^1, \text{H}^2) = 1.9$  Hz, 3 H, H<sup>2</sup>), 7.25 (ABC-System,  $^3J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 8.4$  Hz, 3 H, H<sup>3</sup>), 4.50-3.49 (4 AA'BB'-Systeme, 48 H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.47 (s, 9 H, *p*-OCH<sub>3</sub>), 3.29 (s, 9 H, *m*-OCH<sub>3</sub>), -2.75 (sb, 2 H, =NH). Das OH-Proton kann dem Spektrum nicht entnommen werden.



#### 6.5.4.12 5-(4-Hydroxyphenyl)-10,15,20-tris[3,4-bis(1,4,7,10-tetraoxaundecyl)-phenyl]porphyrin (**59**)

In Anlehnung an AAV 7 setzt man 733 mg (6.00 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd und 7.75 g (18.00 mmol) 3,4-Bis(1,4,7,10-tetraoxaundecyl)benzaldehyd **47** mit 1.61 g (24.00 mmol, 1.66 ml) Pyrrol in 800 ml 0.5 M wässriger SDS-Lösung um. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wird über SiO<sub>2</sub> (40 × 3.5 cm) chromatographiert, wobei eine Mischung verschiedener Porphyrinkomponenten erhalten wird. Durch eine erneute Chromatographie über SiO<sub>2</sub> (50 × 2.5 cm) mit einer Laufmittelmischung von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (50:1) lässt sich das Porphyrin mit vier Polyether-Seitenketten als erste violette Zone abtrennen, bevor das Produkt **59** mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20:1) in Form einer breiten, violetten Zone eluiert.

**C<sub>86</sub>H<sub>114</sub>N<sub>4</sub>O<sub>25</sub> (1603.86)**

**Ausbeute:** 962 mg (0.60 mmol, 10 %) violetter, wachsartiger Feststoff

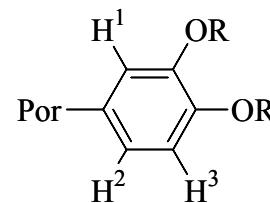
**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3600-3100 (-OH); 3320 (=NH); 3040 (=CH); 2940, 2900, 2840 (-CH); 1600, 1520, 1510 (C=C); 1270, 1120 (C-O, Ether); 820 (CH-ooop, 1,3,4-trisubstituierter Aromat); 800 (CH-ooop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 1 % AcOH): 1603 (100), MH<sup>+</sup>.

**UV/Vis (CHCl<sub>3</sub>):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 424 (5.46); 519 (4.09); 556 (3.89); 592 (3.62); 650 (3.55).



**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.86 (m, 8 H, =CH), 8.02/7.16 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H,H}) = 8.3$  Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), 7.80 (ABC-System,  $^4J(\text{H}^1, \text{H}^2) = 1.8$  Hz, 3 H, H<sup>1</sup>), 7.70 (ABC-System,  $^3J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 8.4$  Hz,  $^4J(\text{H}^1, \text{H}^2) = 1.8$  Hz, 3 H, H<sup>2</sup>), 7.25 (ABC-System,  $^3J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 8.4$  Hz, 3 H, H<sup>3</sup>), 4.49-3.26 (6 AA'BB'-Systeme, 72 H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.41 (s, 9 H, *p*-OCH<sub>3</sub>), 3.19 (s, 9 H, *m*-OCH<sub>3</sub>), -2.79 (sb, 2 H, =NH). Das OH-Proton kann dem Spektrum nicht entnommen werden.



#### 6.5.4.13 5-{4-[1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7-trioxaoctyl)phenyl]porphyrin (**60**)

In Analogie zu AAV 8 werden 440 mg (0.45 mmol) **51** zusammen mit 182 mg (0.49 mmol) Toluolsulfonsäureester **26** und 185 mg (1.34 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Base in 40 ml abs. DMF unter Schutzgasatmosphäre 60 h bei 100 °C gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im ÖV wird das erhaltene Rohprodukt über SiO<sub>2</sub> mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1) zur Abtrennung von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> säulenfiltriert und anschließend über SiO<sub>2</sub> (50 × 2.5 cm) mit dem Laufmittelgemisch CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (100:1) chromatographiert. Die ersten beiden dünnen, violetten Zonen werden verworfen, bevor das Produkt **60** als breite, violette Zone eluiert. Nach einer Umkristallisation aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Cyclohexan erhält man das Produkt **60** in Form violetter Kristalle.

**C<sub>69</sub>H<sub>74</sub>N<sub>4</sub>O<sub>14</sub> (1183.36)**

**Ausbeute:** 239 mg (0.20 mmol, 48 %) violette Kristalle

**Schmp.:** 210-212 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3320 (=NH); 3060, 3020 (=CH); 2920, 2860, 2820 (-CH); 1720 (C=O); 1600, 1500 (C=C); 1240, 1100 (C-O, Ether); 790 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:** *m/z* (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 1 % AcOH): 1183 (100), MH<sup>+</sup>.

**UV/Vis (CHCl<sub>3</sub>):**  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 420 (5.59); 518 (4.30); 555 (4.12); 593 (3.77); 649 (3.79).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.85 (m, 8 H, =CH), 8.10/7.29 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H,H}) = 8.7$  Hz, 12 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 10, 15, 20), 8.10/7.17 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H,H}) = 8.6$  Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 5), 5.08 (qi,  $^3J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CH(OR)-CH<sub>2</sub>-), 4.43/4.05 (AA'BB'-System, 12 H, Aryl-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 4.32, 4.31 (2 q,  $^3J(\text{H,H}) = 7.1$  Hz, 4 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.86/3.68 (AA'BB'-System, 12 H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.47 (s, 9 H,

-OCH<sub>3</sub>), 3.24/2.98 (2 m, 4 H, RO-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H), 1.34 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.1 Hz, 6 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -2.77 (sb, 2 H, =NH).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 70.03, H 6.30, N 4.73; gef. C 69.52, H 6.51, N 4.44.

#### 6.5.4.14 5-{4-[1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7,10-tetraoxaundecyl)phenyl]porphyrin (61)

Wie in AAV 8 beschrieben, setzt man 559 mg (0.50 mmol) **52** zusammen mit 202 mg (0.54 mmol) Toluolsulfonsäureester **26** und 206 mg (1.49 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Base in 40 ml abs. DMF unter Schutzgasatmosphäre bei 100 °C um. Nach 60 h ist alles **26** verbraucht und somit die Reaktion beendet. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wird über SiO<sub>2</sub> (50 × 2.5 cm) mit dem Laufmittelgemisch CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (100:1) chromatographiert, wobei die ersten beiden dünnen, violetten Fraktionen verworfen werden und die darauffolgende breite, violette Zone als Produkt aufgefangen wird. Nach einer Umkristallisation aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Cyclohexan lässt sich das Produkt **61** in Form violetter Kristalle isolieren.

**C<sub>75</sub>H<sub>86</sub>N<sub>4</sub>O<sub>17</sub> (1315.52)**

**Ausbeute:** 429 mg (0.33 mmol, 65 %) violette Kristalle

**Schmp.:** 130 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3320 (=NH); 3040, 3020 (=CH); 2930, 2880, 2820 (-CH); 1740 (C=O); 1620, 1520 (C=C); 1250, 1110 (C-O, Ether); 800 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:** *m/z* (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 1 % AcOH): 1315 (100), MH<sup>+</sup>.

**UV/Vis (CHCl<sub>3</sub>):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 421 (5.57); 518 (4.18); 556 (4.00); 592 (3.66); 649 (3.67).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.85 (m, 8 H, =CH), 8.10/7.29 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.6 Hz, 12 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 10, 15, 20), 8.10/7.18 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.6 Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 5), 5.08 (qi, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.0 Hz, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CH(OR)-CH<sub>2</sub>-), 4.42/4.05 (AA'BB'-System, 12 H, Aryl-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 4.32, 4.31 (2 q, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.1 Hz, 4 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.88/3.79 (AA'BB'-System, 12 H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.74/3.62 (AA'BB'-System, 12 H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.42 (s, 9 H, -OCH<sub>3</sub>), 3.24/2.98 (2 m, 4 H, RO-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H), 1.34 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.1 Hz, 6 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -2.77 (sb, 2 H, =NH).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 68.48, H 6.59, N 4.26; gef. C 68.26, H 6.97, N 3.99.

**6.5.4.15 5-{4-[1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7,10,13-pentaoxatetradecyl)phenyl]porphyrin (62)**

Gemäß AAV 8 werden 2.00 g (1.60 mmol) **53** zusammen mit 640 mg (1.73 mmol) Toluolsulfonsäureester **26** und 659 mg (4.77 mmol)  $K_2CO_3$  als Base in 150 ml abs. DMF unter Schutzgasatmosphäre 60 h bei 100 °C gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im ÖV wird das erhaltene Rohprodukt über  $SiO_2$  mit  $CH_2Cl_2/MeOH$  (10:1) zur Abtrennung von  $K_2CO_3$  säulenfiltriert und anschließend über  $SiO_2$  (50 × 2.5 cm) mit dem Laufmittelgemisch  $CH_2Cl_2/MeOH$  (100:1) chromatographiert. Die ersten beiden dünnen, violetten Zonen werden verworfen, bevor das Produkt als breite, violette Zone eluiert. Nach einer Umkristallisation aus  $CH_2Cl_2/Cyclohexan$  erhält man das Produkt **62** in Form violetter Kristalle.

**$C_{81}H_{98}N_4O_{20}$  (1447.68)**

**Ausbeute:** 536 mg (0.37 mmol, 23 %) violette Kristalle

**Schmp.:** 92-95 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]: 3320 (=NH); 3040 (=CH); 2960, 2920, 2880, 2820 (-CH); 1730 (C=O); 1610, 1510 (C=C); 1250, 1110 (C-O, Ether); 800 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) ( $CH_2Cl_2/MeOH$  + 1 % AcOH): 1448 (65),  $MH^+$ .

**UV/Vis ( $CHCl_3$ ):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 421 (5.58); 519 (4.20); 556 (4.02); 593 (3.68); 650 (3.69).

**$^1H$ -NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ , 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.85 (m, 8 H, =CH), 8.11/7.30 (AA'BB'-System,  $^3J(H,H)$  = 8.6 Hz, 12 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 10, 15, 20), 8.10/7.17 (AA'BB'-System,  $^3J(H,H)$  = 8.6 Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 5), 5.08 (qi,  $^3J(H,H)$  = 7.0 Hz, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CH(OR)-CH<sub>2</sub>-), 4.43/4.06 (AA'BB'-System, 12 H, Aryl-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 4.32, 4.31 (2 q,  $^3J(H,H)$  = 7.1 Hz, 4 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.90-3.72 (m, 24 H, -OCH<sub>2</sub>-), 3.69/3.59 (AA'BB'-System, 12 H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.39 (s, 9 H, -OCH<sub>3</sub>), 3.24/2.98 (2 m, 4 H, RO-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H), 1.35 (t,  $^3J(H,H)$  = 7.1 Hz, 6 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -2.77 (sb, 2 H, =NH).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 67.20, H 6.82, N 3.87; gef. C 67.38, H 7.23, N 3.52.

#### 6.5.4.16 5-{4-[1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7,10,13,16-hexaoxaheptadecyl)phenyl]porphyrin (63)

In Anlehnung an AAV 8 setzt man 1.96 g (1.42 mmol) **54** zusammen mit 569 mg (1.54 mmol) Toluolsulfonsäureester **26** und 585 mg (4.23 mmol)  $K_2CO_3$  als Base in 40 ml abs. DMF unter Schutzgasatmosphäre bei 100 °C um. Nach 60 h ist alles **26** verbraucht und somit die Reaktion beendet. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wird über  $SiO_2$  (50 × 2.5 cm) mit dem Laufmittelgemisch  $CH_2Cl_2/MeOH$  (100:1) chromatographiert, wobei die ersten beiden dünnen, violetten Fraktionen verworfen werden. Nach Erhöhung des MeOH-Anteils auf (50:1) wird die darauffolgende breite, violette Zone als Produkt aufgefangen. Nach einer Umkristallisation aus  $CH_2Cl_2/Cyclohexan$  lässt sich das Produkt **63** in Form violetter Kristalle isolieren.

**$C_{87}H_{110}N_4O_{23}$  (1579.84)**

**Ausbeute:** 535 mg (0.34 mmol, 24 %) violette Kristalle

**Schmp.:** 60-64 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]: 3320 (=NH); 3040, 3020 (=CH); 2920, 2880, 2820 (-CH); 1730 (C=O); 1610, 1510, 1490 (C=C); 1250, 1130 (C-O, Ether); 800 (CH-ooP, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) ( $CH_2Cl_2/MeOH$  + 1 % AcOH): 1580 (22),  $MH^+$ .

**UV/Vis ( $CHCl_3$ ):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 422 (5.57); 519 (4.19); 556 (4.01); 593 (3.66); 650 (3.68).

**$^1H$ -NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ , 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.85 (m, 8 H, =CH), 8.11/7.30 (AA'BB'-System,  $^3J(H,H)$  = 8.7 Hz, 12 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 10, 15, 20), 8.10/7.17 (AA'BB'-System,  $^3J(H,H)$  = 8.7 Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 5), 5.08 (qi,  $^3J(H,H)$  = 7.0 Hz, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CH(OR)-CH<sub>2</sub>-), 4.43/4.06 (AA'BB'-System, 12 H, Aryl-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 4.32, 4.31 (2 q,  $^3J(H,H)$  = 7.1 Hz, 4 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.89-3.47 (m, 48 H, -OCH<sub>2</sub>-), 3.37 (s, 9 H, -OCH<sub>3</sub>), 3.24/2.98 (2 m, 4 H, RO-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H), 1.35 (t,  $^3J(H,H)$  = 7.1 Hz, 6 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -2.77 (sb, 2 H, =NH).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 66.14, H 7.02, N 3.55; gef. C 66.68, H 7.64, N 3.07.

#### 6.5.4.17 5-{4-[1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-350-monomethylether-1-yl)phenyl]porphyrin (64)

Entsprechend AAV 8 werden 1.39 g (0.85 mmol) **55** mit 338 mg (0.91 mmol) Toluolsulfonsäureester **26** in Gegenwart von 348 mg (2.52 mmol)  $K_2CO_3$  als Base in 100 ml abs. DMF unter Schutzgasatmosphäre bei 100 °C verethert. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Säulenfiltration über  $SiO_2$  mit  $CH_2Cl_2/MeOH$  (10:1) erhält man eine Mischung verschiedener Porphyrinkomponenten, die sich durch Chromatographie über  $SiO_2$  mit dem Laufmittelgemisch  $CH_2Cl_2/MeOH$  (50:1) auftrennen lässt. Dabei wird die erste breite, violette Zone als Produkt **64** isoliert.

**$C_{99}H_{134}N_4O_{29}$  (1844.16)**

**Ausbeute:** 1.36 g (0.73 mmol, 86 %) violetter, wachsartiger Feststoff

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ]: 3330 (=NH); 3040 (=CH); 2920, 2880, 2830 (-CH); 1740 (C=O); 1620, 1520 (C=C); 1250, 1120 (C-O, Ether); 810 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) ( $CH_2Cl_2/MeOH$  + 1 % AcOH): 1976 (18),  $(MH+3CH_2CH_2O)^+$ ; 1932 (40),  $(MH+2CH_2CH_2O)^+$ ; 1888 (65),  $(MH+CH_2CH_2O)^+$ ; 1844 (96),  $MH^+$ ; 1800 (95),  $(MH-CH_2CH_2O)^+$ ; 1756 (89),  $(MH-2CH_2CH_2O)^+$ ; 1712 (73),  $(MH-3CH_2CH_2O)^+$ ; 1668 (56),  $(MH-4CH_2CH_2O)^+$ .

**UV/Vis ( $CHCl_3$ ):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 421 (5.56); 518 (4.18); 556 (4.00); 592 (3.66); 649 (3.66).

**$^1H$ -NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ , 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.85 (m, 8 H, =CH), 8.11/7.30 (AA'BB'-System,  $^3J(H,H)$  = 8.6 Hz, 12 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 10, 15, 20), 8.11/7.18 (AA'BB'-System,  $^3J(H,H)$  = 8.6 Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 5), 5.08 (qi,  $^3J(H,H)$  = 7.0 Hz, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CH(OR)-CH<sub>2</sub>-), 4.43/4.06 (AA'BB'-System, 12 H, Aryl-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 4.32, 4.31 (2 q,  $^3J(H,H)$  = 7.1 Hz, 4 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.89-3.49 (m, 72 H, -OCH<sub>2</sub>-), 3.35 (s, 9 H, -OCH<sub>3</sub>), 3.24/2.98 (2 m, 4 H, RO-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H), 1.35 (t,  $^3J(H,H)$  = 7.1 Hz, 6 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -2.77 (sb, 2 H, =NH).

#### 6.5.4.18 5-{4-[1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-550-monomethylether-1-yl)phenyl]porphyrin (65)

In Analogie zu AAV 8 werden 2.66 g (1.15 mmol) **56** zusammen mit 460 mg (1.24 mmol) Toluolsulfonsäureester **26** und 474 mg (3.43 mmol)  $K_2CO_3$  als Base in 100 ml abs. DMF un-

ter Schutzgasatmosphäre 60 h bei 100 °C gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im ÖV wird das erhaltene Rohprodukt über SiO<sub>2</sub> mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1) zur Abtrennung von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> säulenfiltriert und anschließend über SiO<sub>2</sub> (50 × 2.5 cm) mit dem Laufmittelgemisch CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20:1) chromatographiert. Das Produkt **65** eluiert als breite, violette Zone.

**C<sub>129</sub>H<sub>194</sub>N<sub>4</sub>O<sub>44</sub> (2504.95)**

**Ausbeute:** 2.06 g (0.82 mmol, 71 %) violettes, zähflüssiges Öl

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3320 (=NH); 3040 (=CH); 2920, 2880, 2820 (-CH); 1730 (C=O); 1610, 1510, 1480 (C=C); 1250, 1120 (C-O, Ether); 800 (CH-ooop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:** *m/z* (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 1 % AcOH): 2679 (32), (MH+4CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2635 (35), (MH+3CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2591 (50), (MH+2CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2547 (55), (MH+CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2503 (53), MH<sup>+</sup>; 2459 (57), (MH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2415 (43), (MH-2CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2371 (44), (MH-3CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

**UV/Vis (CHCl<sub>3</sub>):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 422 (5.42); 519 (3.99); 556 (3.81); 593 (3.47); 650 (3.46).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.85 (m, 8 H, =CH), 8.11/7.30 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 8.7 Hz, 12 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 10, 15, 20), 8.11/7.17 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 8.6 Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 5), 5.08 (qi, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 7.0 Hz, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CH(OR)-CH<sub>2</sub>-), 4.44/4.06 (AA'BB'-System, 12 H, Aryl-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 4.32, 4.31 (2 q, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 7.1 Hz, 4 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.95-3.47 (m, 132 H, -OCH<sub>2</sub>-), 3.38 (s, 9 H, -OCH<sub>3</sub>), 3.24/2.98 (2 m, 4 H, RO-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H), 1.35 (t, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 7.1 Hz, 6 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -2.78 (sb, 2 H, =NH).

**6.5.4.19 5-{4-[1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-750-monomethylether-1-yl)phenyl]porphyrin (**66**)**

Entsprechend AAV 8 werden 4.46 g (1.50 mmol) **57** mit 600 mg (1.62 mmol) Toluolsulfonsäureester **26** in Gegenwart von 619 mg (4.48 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Base in 100 ml abs. DMF unter Schutzgasatmosphäre bei 100 °C verethert. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Säulenfiltration über SiO<sub>2</sub> mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1) erhält man eine Mischung verschiedener Porphyrinkomponenten, die sich durch Chromatographie über SiO<sub>2</sub> mit dem Laufmittelgemisch CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20:1) auftrennen lässt. Dabei wird die erste breite, violette Zone als Produkt **66** isoliert.

**C<sub>159</sub>H<sub>254</sub>N<sub>4</sub>O<sub>59</sub> (3165.75)**

**Ausbeute:** 1.95 g (0.62 mmol, 41 %) violettes, zähflüssiges Öl

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3320 (=NH); 3060 (=CH); 2920, 2880, 2820 (-CH); 1730 (C=O); 1600, 1510, 1500 (C=C); 1250, 1120 (C-O, Ether); 810 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:** *m/z* (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 1 % AcOH): 3383 (22), (MH+5CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 3339 (24), (MH+4CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 3295 (28), (MH+3CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 3251 (31), (MH+2CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 3207 (36), (MH+CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 3163 (40), MH<sup>+</sup>; 3119 (48), (MH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 3075 (54), (MH-2CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 3031 (62), (MH-3CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2987 (74), (MH-4CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2943 (85), (MH-5CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

**UV/Vis (CHCl<sub>3</sub>):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 421 (5.52); 518 (4.15); 555 (3.97); 593 (3.64); 650 (3.67).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.85 (m, 8 H, =CH), 8.10/7.30 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 8.7 Hz, 12 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 10, 15, 20), 8.10/7.17 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 8.7 Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 5), 5.11 (qi, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 7.1 Hz, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CH(OR)-CH<sub>2</sub>-), 4.45/4.08 (AA'BB'-System, 12 H, Aryl-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 4.32, 4.31 (2 q, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 7.1 Hz, 4 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.96-3.50 (m, 192 H, -OCH<sub>2</sub>-), 3.38 (s, 9 H, -OCH<sub>3</sub>), 3.24/2.98 (2 m, 4 H, RO-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H), 1.35 (t, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 7.1 Hz, 6 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -2.77 (sb, 2 H, =NH).

**6.5.4.20 5-{4-[1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[3,4-bis(1,4,7-trioxaoctyl)phenyl]porphyrin (67)**

Wie in AAV 8 beschrieben, setzt man 2.53 g (1.89 mmol) **58** zusammen mit 756 mg (2.04 mmol) Toluolsulfonsäureester **26** und 778 mg (5.63 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Base in 100 ml abs. DMF unter Schutzgasatmosphäre bei 100 °C um. Nach 60 h ist alles **26** verbraucht und somit die Reaktion beendet. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wird über SiO<sub>2</sub> (50 × 2.5 cm) mit dem Laufmittelgemisch CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (50:1) chromatographiert, wobei die erste breite, violette Zone als Produkt **67** aufgefangen wird.

**C<sub>84</sub>H<sub>104</sub>N<sub>4</sub>O<sub>23</sub> (1537.76)**

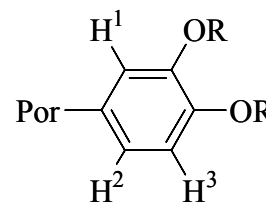
**Ausbeute:** 1.82 g (1.81 mmol, 63 %) violetter, wachsartiger Feststoff

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3330 (=NH); 3060, 3020 (=CH); 2940, 2880, 2840 (-CH); 1730 (C=O); 1600, 1520, 1510 (C=C); 1270, 1120 (C-O, Ether); 820 (CH-oop, 1,3,4-trisubstituierter Aromat); 800 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 1\% \text{ AcOH}$ ): 1538 (100),  $\text{MH}^+$ .

**UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):**  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 425 (5.15); 519 (3.77); 557 (3.56); 594 (3.26); 650 (3.21).

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.87 (m, 8 H, =CH), 8.10/7.18 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 8.7 \text{ Hz}$ , 4 H, - $\text{C}_6\text{H}_4$ -), 7.80 (ABC-System,  $^4J(\text{H}^1, \text{H}^2) = 1.9 \text{ Hz}$ , 3 H,  $\text{H}^1$ ), 7.74 (ABC-System,  $^3J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 8.3 \text{ Hz}$ ,  $^4J(\text{H}^1, \text{H}^2) = 1.9 \text{ Hz}$ , 3 H,  $\text{H}^2$ ), 7.28 (ABC-System,  $^3J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 8.3 \text{ Hz}$ , 3 H,  $\text{H}^3$ ), 5.08 (qi,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.1 \text{ Hz}$ , 1 H, - $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{OR})\text{-CH}_2$ -), 4.52-3.50 (4 AA'BB'-Systeme, 48 H, - $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -), 4.32, 4.31 (2 q,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.1 \text{ Hz}$ , 4 H, - $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.47 (s, 9 H,  $p\text{-OCH}_3$ ), 3.30 (s, 9 H,  $m\text{-OCH}_3$ ), 3.25/2.99 (2 m, 4 H,  $\text{RO-CH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$ , symmetrische Aufspaltung, diastereotope H), 1.35 (t,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.1 \text{ Hz}$ , 6 H, - $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), -2.79 (sb, 2 H, =NH).



**Elementaranalyse:** [%] ber. C 65.61, H 6.82, N 3.64; gef. C 66.00, H 7.09, N 3.29.

#### 6.5.4.21 5-{4-[1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[3,4-bis(1,4,7,10-tetraoxaundecyl)phenyl]porphyrin (68)

Entsprechend AAV 8 werden 2.98 g (1.86 mmol) **59** mit 744 mg (2.01 mmol) Toluolsulfonsäureester **26** in Gegenwart von 766 mg (5.54 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  als Base in 100 ml abs. DMF unter Schutzgasatmosphäre bei 100 °C verethert. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Säulenfiltration über  $\text{SiO}_2$  mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10:1) erhält man eine Mischung verschiedener Porphyrinkomponenten, die sich durch Chromatographie über  $\text{SiO}_2$  mit dem Laufmittelgemisch  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (50:1) auftrennen lässt. Dabei wird die erste breite, violette Zone als Produkt **68** isoliert.

**$\text{C}_{96}\text{H}_{128}\text{N}_4\text{O}_{29}$  (1802.08)**

**Ausbeute:** 1.23 g (0.68 mmol, 37 %) violetter, wachsartiger Feststoff

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3320 (=NH); 3060, 3020 (=CH); 2940, 2890, 2840 (-CH); 1730 (C=O); 1600, 1520, 1510 (C=C); 1270, 1120 (C-O, Ether); 820

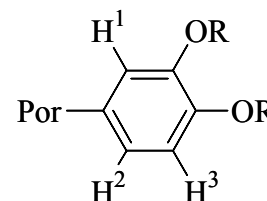


(CH-ooP, 1,3,4-trisubstituierter Aromat); 800 (CH-ooP, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 1\% \text{ AcOH}$ ): 1803 (100),  $\text{MH}^+$ .

**UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):**  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 423 (5.52); 519 (4.22); 556 (4.01); 592 (3.72); 649 (3.67).

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.87 (m, 8 H, =CH), 8.10/7.18 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H,H}) = 8.7 \text{ Hz}$ , 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), 7.81 (ABC-System,  $^4J(\text{H}^1, \text{H}^2) = 1.8 \text{ Hz}$ , 3 H, H<sup>1</sup>), 7.74 (ABC-System,  $^3J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 8.3 \text{ Hz}$ ,  $^4J(\text{H}^1, \text{H}^2) = 1.8 \text{ Hz}$ , 3 H, H<sup>2</sup>), 7.29 (ABC-System,  $^3J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 8.3 \text{ Hz}$ , 3 H, H<sup>3</sup>), 5.09 (qi,  $^3J(\text{H,H}) = 7.1 \text{ Hz}$ , 1 H, -CH<sub>2</sub>-CH(OR)-CH<sub>2</sub>-), 4.52-3.26 (6 AA'BB'-Systeme, 72 H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 4.32, 4.31 (2 q,  $^3J(\text{H,H}) = 7.1 \text{ Hz}$ , 4 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.42 (s, 9 H, *p*-OCH<sub>3</sub>), 3.20 (s, 9 H, *m*-OCH<sub>3</sub>), 3.25/2.98 (2 m, 4 H, RO-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H), 1.35 (t,  $^3J(\text{H,H}) = 7.1 \text{ Hz}$ , 6 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -2.79 (sb, 2 H, =NH).



**Elementaranalyse:** [%] ber. C 63.98, H 7.16, N 3.11; gef. C 63.41, H 7.33, N 2.90.

#### 6.5.4.22 5-{4-[1,1-Bis(carboxyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7-trioxaocetyl)phenyl]porphyrin (69)

200 mg (0.17 mmol) **60** werden, wie in AAV 9 beschrieben, in 40 ml 20 %iger methanolischer KOH-Lösung und 5 ml Wasser 4 h unter Rückfluss erhitzt. Man lässt über Nacht bei RT weiterrühren, destilliert anschließend das Lösungsmittel weitgehend ab und nimmt den Rückstand mit etwas Wasser auf. Unter Eiskühlung wird die Lösung mit 7 %iger wässriger HCl-Lösung angesäuert, bis ein pH-Wert von 1 erreicht wird. Dabei scheidet sich das Produkt in Form eines grünbraunen Niederschlags ab. Dieser wird über ein Membranfilter abgesaugt, in  $\text{CHCl}_3$  aufgenommen und solange mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, bis die wässrige Lösung neutral ist. Die grüne, organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  gerührt, vom Lösungsmittel befreit und im ÖV getrocknet.

**$\text{C}_{65}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_{14}$  (1127.25)**

**Ausbeute:** 140 mg (0.12 mmol, 73 %) grüner Feststoff

**Schmp.:** 220 °C ( $\text{CO}_2$ -Entwicklung)

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3320 (=NH); 3200-2800 (-OH); 3060, 3020 (=CH); 2920, 2870, 2820 (-CH); 1720 (C=O); 1590, 1490, 1470 (C=C); 1240, 1100 (C-O, Ether); 790 (CH-*oop*, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 1\%$  AcOH): 1127 (100),  $\text{MH}^+$ ; 1083 (10), ( $\text{MH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ) $^+$ .

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 420 (5.54); 518 (4.35); 555 (4.24); 593 (3.93); 650 (3.93).

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.85 (m, 8 H, =CH), 8.56/7.44 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H,H}) = 7.9$  Hz, 12 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 10, 15, 20), 8.11/7.30 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H,H}) = 8.6$  Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 5), 5.19 (qi,  $^3J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CH(OR)-CH<sub>2</sub>-), 4.55/4.12 (AA'BB'-System, 12 H, Aryl-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.89/3.71 (AA'BB'-System, 12 H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.49 (s, 9 H, -OCH<sub>3</sub>), 3.31/2.99 (2 m, 4 H, RO-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H), -2.72 (sb, 2 H, =NH). Die Signale der Carboxylgruppen konnten dem Spektrum nicht entnommen werden.

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 69.26, H 5.90, N 4.97; gef. C 68.96, H 5.66, N 4.72.

#### 6.5.4.23 5-{4-[1,1-Bis(carboxyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7,10-tetraoxaundecyl)phenyl]porphyrin (70)

Entsprechend AAV 9 werden 380 mg (0.29 mmol) **61** mit 7 ml H<sub>2</sub>O in 40 ml 20 %iger methanolischer KOH-Lösung hydrolysiert. Nach 4 h Rückflusskochen lässt man über Nacht bei RTiterrühren. Anschließend engt man die Reaktionsmischung ein und säuert den Rückstand mit 7 %iger wässriger HCl-Lösung an, bis ein pH-Wert von 1 erreicht wird. Dabei scheidet sich das Produkt in Form eines grünbraunen Niederschlags ab. Dieser wird in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und solange mit H<sub>2</sub>O gewaschen, bis die wässrige Lösung neutral ist. Die grüne, organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gerührt, vom Lösungsmittel befreit und im ÖV getrocknet.

**C<sub>71</sub>H<sub>78</sub>N<sub>4</sub>O<sub>17</sub> (1259.41)**

**Ausbeute:** 318 mg (0.25 mmol, 87 %) grüner Feststoff

**Schmp.:** 180-190 °C (CO<sub>2</sub>-Entwicklung)

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3340 (=NH); 3200-2800 (-OH); 3060, 3010 (=CH); 2940, 2880, 2840 (-CH); 1730 (C=O); 1610, 1520, 1500 (C=C); 1240, 1130 (C-O, Ether); 830 (CH-*oop*, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 1\% \text{ AcOH}$ ): 1259 (38),  $\text{MH}^+$ .

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 421 (5.56); 518 (4.19); 555 (4.08); 594 (3.64); 651 (3.76).

**$^1\text{H}$ -NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.49 (m, 8 H, =CH), 8.49/7.55 (AA'BB'-System, 12 H,  $-\text{C}_6\text{H}_4$ - Pos. 10, 15, 20), 8.49/7.35 (AA'BB'-System, 4 H,  $-\text{C}_6\text{H}_4$ - Pos. 5), 4.99 (m, 1 H,  $-\text{CH}_2\text{-CH(OR)-CH}_2-$ ), 4.49/4.08 (AA'BB'-System, 12 H, Aryl- $\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 3.88/3.80 (AA'BB'-System, 12 H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 3.74/3.63 (AA'BB'-System, 12 H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.43 (s, 9 H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.00/2.78 (2 m, 4 H,  $\text{RO-CH(CH}_2)_2\text{C(CO}_2\text{H)}_2$ , symmetrische Aufspaltung, diastereotope H). Die Signale der Carboxylgruppen sowie das Signal für =NH konnten dem Spektrum nicht entnommen werden.

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 67.71, H 6.24, N 4.45; gef. C 67.34, H 6.17, N 4.02.

#### 6.5.4.24 5-{4-[1,1-Bis(carboxyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7,10,13-pentaoxatetradecyl)phenyl]porphyrin (71)

213 mg (0.15 mmol) **62** hydrolysiert man analog AAV 9 mit 10 ml Wasser und 100 ml 20 %iger methanolischer KOH-Lösung durch 4 h Rückflussskochen. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT weitergerührt und nach Abdestillieren des Lösungsmittels mit wenig Wasser aufgenommen und mit 7 %iger wässriger HCl-Lösung angesäuert, bis ein pH-Wert von 1 erreicht wird. Nach Zusatz von  $\text{CHCl}_3$  geht der gebildete grüne Niederschlag wieder in Lösung. Die organische Phase wird nun solange mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, bis die wässrige Phase neutral ist, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

**$\text{C}_{77}\text{H}_{90}\text{N}_4\text{O}_{20}$  (1391.57)**

**Ausbeute:** 141 mg (0.10 mmol, 69 %) grüner Feststoff

**Schmp.:** 140-150 °C ( $\text{CO}_2$ -Entwicklung)

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3320 (=NH); 3200-2800 (-OH); 3060, 3030 (=CH); 2940, 2890, 2840 (-CH); 1730 (C=O); 1610, 1520, 1490 (C=C); 1240, 1130 (C-O, Ether); 830 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 1\% \text{ AcOH}$ ): 1391 (40),  $\text{MH}^+$ .

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 422 (5.55); 518 (4.16); 556 (4.05); 595 (3.64); 651 (3.75).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.54 (m, 8 H, =CH), 8.53/7.55 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H,H}) = 8.4$  Hz, 12 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 10, 15, 20), 8.53/7.32 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H,H}) = 7.9$  Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 5), 4.87 (m, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CH(OR)-CH<sub>2</sub>-), 4.49/4.09 (AA'BB'-System, 12 H, Aryl-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.88-3.57(m, 36 H, -OCH<sub>2</sub>-), 3.40 (s, 9 H, -OCH<sub>3</sub>), 3.26/2.98 (2 m, 4 H, RO-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H). Die Signale der Carboxylgruppen sowie das Signal für =NH konnten dem Spektrum nicht entnommen werden.

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 66.46, H 6.52, N 4.03; gef. C 66.11, H 6.24, N 3.42.

#### 6.5.4.25 5-{4-[1,1-Bis(carboxyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7,10,13,16-hexaoxaheptadecyl)phenyl]porphyrin (72)

587 mg (0.37 mmol) **63** werden, wie in AAV 9 beschrieben, in 50 ml 20 %iger methanolischer KOH-Lösung und 10 ml Wasser 4 h unter Rückfluss erhitzt. Man lässt über Nacht bei RT weiterrühren, destilliert anschließend das Lösungsmittel weitgehend ab und nimmt den Rückstand mit etwas Wasser auf. Unter Eiskühlung wird die Lösung mit 7 %iger wässriger HCl-Lösung angesäuert, bis ein pH-Wert von 1 erreicht wird. Dabei scheidet sich das Produkt in Form eines grünbraunen Niederschlags ab. Dieser wird in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und solange mit H<sub>2</sub>O gewaschen, bis die wässrige Lösung neutral ist. Nach Trocknen der grünen organischen Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, wird das Lösungsmittel abdestilliert und das grüne Produkt im ÖV getrocknet.

**C<sub>83</sub>H<sub>102</sub>N<sub>4</sub>O<sub>23</sub> (1523.73)**

**Ausbeute:** 460 mg (0.30 mmol, 81 %) grüner Feststoff

**Schmp.:** 60-64 °C (CO<sub>2</sub>-Entwicklung)

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3320 (=NH); 3300-2800 (-OH); 3060, 3020 (=CH); 2960, 2880, 2820 (-CH); 1730 (C=O); 1610, 1520, 1500 (C=C); 1260, 1110 (C-O, Ether); 800 (CH-ooop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 1 % AcOH): 1524 (37), MH<sup>+</sup>.

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 422 (5.50); 518 (4.11); 556 (3.99); 594 (3.61); 652 (3.70).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.52 (m, 8 H, =CH), 8.52/7.55 (AA'BB'-System, 12 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 10, 15, 20), 8.52/7.39 (AA'BB'-System, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 5), 5.16 (m, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CH(OR)-CH<sub>2</sub>-), 4.50/4.09 (AA'BB'-System, 12 H, Aryl-

OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.89-3.55 (m, 48 H, -OCH<sub>2</sub>-), 3.39 (s, 9 H, -OCH<sub>3</sub>), 3.22/2.99 (2 m, 4 H, RO-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H). Die Signale der Carboxylgruppen sowie das Signal für =NH konnten dem Spektrum nicht entnommen werden.

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 65.43, H 6.75, N 3.68; gef. C 65.11, H 6.74, N 3.38.

#### 6.5.4.26 5-{4-[1,1-Bis(carboxyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-350-monomethylether-1-yl)phenyl]porphyrin (73)

Entsprechend AAV 9 werden 1.34 g (0.73 mmol) **64** mit 10 ml H<sub>2</sub>O in 100 ml 20 %iger methanolischer KOH-Lösung hydrolysiert. Nach 4 h Rückflusskochen lässt man über Nacht bei RT weiterrühren. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und der Rückstand mit 7 %iger wässriger HCl-Lösung bis zu einem pH-Wert von 1 angesäuert. Dabei scheidet sich das Produkt in Form eines grünbraunen Niederschlags ab. Dieser wird in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und solange mit H<sub>2</sub>O gewaschen, bis die wässrige Lösung neutral ist. Die grüne organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gerührt, vom Lösungsmittel befreit und im ÖV getrocknet, wobei man ein grünes Öl erhält.

Nun aktiviert man 100 g eines stark alkalischen Ionenaustauschers (Fa. Merck, Ionenaustauscher III) mit 100 ml 2 N NaOH und spült anschließend mit Wasser, bis das Eluat neutral abläuft. Danach löst man das Rohprodukt in 10 ml H<sub>2</sub>O auf und trägt es auf den Ionenaustauscher auf, wobei die Porphyrindicarbonsäure an der Ionenaustauscher-Matrix immobilisiert wird, während Nebenprodukte und das überschüssige Polyethylenglykol mit Wasser ausgewaschen werden können. Gibt man dann 2 N wässrige HCl auf den Ionenaustauscher, so eluiert die Porphyrindicarbonsäure. Nach Extraktion mit CHCl<sub>3</sub>, Rühren über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Abziehen des Lösungsmittels und Trocknen im ÖV erhält man das Produkt **73**.

**C<sub>95</sub>H<sub>126</sub>N<sub>4</sub>O<sub>29</sub> (1788.05)**

**Ausbeute:** 257 mg (0.14 mmol, 20 %) grüner, wachsartiger Feststoff

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3320 (=NH); 3200-2800 (-OH); 3100, 3040 (=CH); 2960, 2920, 2880 (-CH); 1730 (C=O); 1610, 1510, 1490 (C=C); 1260, 1100 (C-O, Ether); 800 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:** *m/z* (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 1 % AcOH): 1964 (10), (MH+4CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 1920 (22), (MH+3CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 1876 (23), (MH+2CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 1832 (50), (MH+CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 1788 (73), MH<sup>+</sup>; 1744 (79), (MH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>;

1700 (80), (MH-2CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 1656 (74), (MH-3CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 1612 (68), (MH-4CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 1568 (65), (MH-5CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 422 (5.52); 518 (4.11); 556 (3.99); 594 (3.59); 651 (3.69).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.52 (m, 8 H, =CH), 8.48/7.56 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.3 Hz, 12 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 10, 15, 20), 8.48/7.30 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.3 Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 5), 5.09 (m, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CH(OR)-CH<sub>2</sub>-), 4.49/4.09 (AA'BB'-System, 12 H, Aryl-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.89-3.56 (m, 72 H, -OCH<sub>2</sub>-), 3.38 (s, 9 H, -OCH<sub>3</sub>), 3.25/2.99 (2 m, 4 H, RO-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H). Die Signale der Carboxylgruppen sowie das Signal für =NH konnten dem Spektrum nicht entnommen werden.

#### 6.5.4.27 5-{4-[1,1-Bis(carboxyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-550-monomethylether-1-yl)phenyl]porphyrin (74)

2.06 g (0.82 mmol) **65** hydrolysiert man analog AAV 9 mit 10 ml Wasser und 100 ml 20 %iger methanolischer KOH-Lösung durch 4 h Rückflusskochen. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT weitergerührt und nach Abdestillieren des Lösungsmittels mit wenig Wasser aufgenommen und mit 7 %iger wässriger HCl-Lösung angesäuert, bis ein pH-Wert von 1 erreicht wird. Nach Zusatz von CHCl<sub>3</sub> geht der gebildete grüne Niederschlag wieder in Lösung. Die organische Phase wird nun solange mit H<sub>2</sub>O gewaschen, bis die wässrige Phase neutral ist, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Abtrennung von überschüssigem Polyethylenglykol erfolgt, wie bereits in Kapitel 6.5.4.26 beschrieben, durch Auftragen auf einen stark basischen Ionenaustauscher mit anschließender Extraktion mit CHCl<sub>3</sub>. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird das grüne Produkt **74** im ÖV getrocknet.

**C<sub>125</sub>H<sub>186</sub>N<sub>4</sub>O<sub>44</sub> (2448.48)**

**Ausbeute:** 390 mg (0.16 mmol, 19 %) grüner, wachsartiger Feststoff

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3320 (=NH); 3300-2800 (-OH); 3040 (=CH); 2920, 2880, 2840 (-CH); 1730 (C=O); 1610, 1510, 1490 (C=C); 1270, 1110 (C-O, Ether); 800 (CH-ooop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 1 % AcOH): 2669 (8), (MH+5CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2625 (12), (MH+4CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2581 (17), (MH+3CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2537 (18), (MH+2CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2493 (21), (MH+CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2449 (23),

MH<sup>+</sup>; 2405 (24), (MH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2361 (22), (MH-2CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2317 (20), (MH-3CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2273 (17), (MH-4CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 420 (5.58); 518 (4.36); 556 (4.25); 594 (3.83); 651 (3.95).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.50 (m, 8 H, =CH), 8.47/7.54 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 8.3 Hz, 12 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 10, 15, 20), 8.47/7.42 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 8.3 Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 5), 5.17 (m, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CH(OR)-CH<sub>2</sub>-), 4.49/4.09 (AA'BB'-System, 12 H, Aryl-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.89-3.55 (m, 132 H, -OCH<sub>2</sub>-), 3.38 (s, 9 H, -OCH<sub>3</sub>), 3.27/2.99 (2 m, 4 H, RO-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H). Die Signale der Carboxylgruppen sowie das Signal für =NH konnten dem Spektrum nicht entnommen werden.

#### 6.5.4.28 5-{4-[1,1-Bis(carboxyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-750-monomethylether-1-yl)phenyl]porphyrin (75)

Entsprechend AAV 9 werden 1.95 g (0.62 mmol) **66** mit 10 ml H<sub>2</sub>O in 50 ml 20 %iger methanolischer KOH-Lösung hydrolysiert. Nach 4 h Rückflussskochen lässt man über Nacht bei RT weitererrühren. Anschließend engt man die Reaktionsmischung ein und säuert den Rückstand mit 7 %iger wässriger HCl-Lösung an, bis ein pH-Wert von 1 erreicht wird. Dabei scheidet sich das Produkt in Form eines grünbraunen Niederschlags ab. Dieser wird in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und solange mit H<sub>2</sub>O gewaschen, bis die wässrige Lösung neutral ist. Die grüne organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gerührt, vom Lösungsmittel befreit und im ÖV getrocknet. Wie bereits in Kapitel 6.5.4.26 beschrieben, erfolgt die Abtrennung von überschüssigem Polyethylenglykol durch Auftragen auf einen stark basischen Ionenaustauscher mit anschließender Extraktion mit CHCl<sub>3</sub>. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird das grüne Produkt **75** im ÖV getrocknet.

**C<sub>155</sub>H<sub>246</sub>N<sub>4</sub>O<sub>59</sub> (3109.64)**

**Ausbeute:** 1.48 g (0.48 mmol, 77 %) grünes, zähflüssiges Öl

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3320 (=NH); 3200-2800 (-OH); 3060 (=CH); 2920, 2880, 2820 (-CH); 1730 (C=O); 1610, 1520, 1500 (C=C); 1260, 1110 (C-O, Ether); 830 (CH-ooop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:** *m/z* (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 1 % AcOH): 3327 (12), (MH+5CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 3283 (14), (MH+4CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 3239 (20), (MH+3CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 3195

(21), (MH+2CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 3151 (24), (MH+CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 3107 (30), MH<sup>+</sup>; 3063 (34), (MH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 3019 (40), (MH-2CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2975 (47), (MH-3CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2931 (52), (MH-4CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2887 (57), (MH-5CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2843 (59), (MH-6CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 422 (5.45); 517 (4.03); 555 (3.91); 593 (3.50); 650 (3.60).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.50 (m, 8 H, =CH), 8.46/7.54 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.7 Hz, 12 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 10, 15, 20), 8.46/7.41 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.7 Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 5), 5.17 (m, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CH(OR)-CH<sub>2</sub>-), 4.49/4.09 (AA'BB'-System, 12 H, Aryl-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.95-3.44 (m, 192 H, -OCH<sub>2</sub>-), 3.38 (s, 9 H, -OCH<sub>3</sub>), 3.26/2.99 (2 m, 4 H, RO-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H). Die Signale der Carboxylgruppen sowie das Signal für =NH konnten dem Spektrum nicht entnommen werden.

#### 6.5.4.29 5-{4-[1,1-Bis(carboxyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[3,4-bis-(1,4,7-trioxaoctyl)phenyl]porphyrin (76)

1.82 g (1.18 mmol) **67** werden, wie in AAV 9 beschrieben, in 100 ml 20 %iger methanolischer KOH-Lösung und 20 ml Wasser 4 h unter Rückfluss erhitzt. Man lässt über Nacht bei RTiterrühren, destilliert anschließend das Lösungsmittel weitgehend ab und nimmt den Rückstand mit etwas Wasser auf. Unter Eiskühlung wird die Lösung mit 7 %iger wässriger HCl-Lösung angesäuert, bis ein pH-Wert von 1 erreicht wird. Dabei scheidet sich das Produkt in Form eines grünbraunen Niederschlags ab. Dieser wird in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und solange mit H<sub>2</sub>O gewaschen, bis die wässrige Lösung neutral ist. Nach Rühren der grünen organischen Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, wird das Lösungsmittel abdestilliert und das grüne Produkt im ÖV getrocknet.

**C<sub>80</sub>H<sub>96</sub>N<sub>4</sub>O<sub>23</sub> (1481.65)**

**Ausbeute:** 1.60 g (1.08 mmol, 92 %) grüner Feststoff

**Schmp.:** 190-195 °C

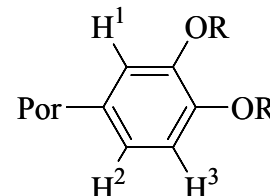
**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3330 (=NH); 3200-2800 (-OH); 3020 (=CH); 2930, 2880, 2820 (-CH); 1730 (C=O); 1600, 1520, 1490 (C=C); 1270, 1120 (C-O, Ether); 820 (CH-ooop, 1,3,4-trisubstituierter Aromat); 810 (CH-ooop, 1,4-disubstituierter Aromat).



**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) (MeOH + 10 mmol·l<sup>-1</sup> NH<sub>4</sub>OAc): 1481 (100), MH<sup>+</sup>.

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 425 (5.34); 519 (3.99); 557 (3.83); 594 (3.44); 651 (3.49).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.87 (m, 8 H, =CH), 8.10/7.18 (AA'BB'-System, <sup>3</sup> $J$ (H,H) = 8.7 Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), 7.80 (ABC-System, 3 H, H<sup>1</sup>), 7.74 (ABC-System, 3 H, H<sup>2</sup>), 7.28 (ABC-System, 3 H, H<sup>3</sup>), 5.08 (qi, <sup>3</sup> $J$ (H,H) = 7.1 Hz, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CH(OR)-CH<sub>2</sub>-), 4.52-3.50 (4 AA'BB'-Systeme, 48 H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.47 (s, 9 H, *p*-OCH<sub>3</sub>), 3.30 (s, 9 H, *m*-OCH<sub>3</sub>), 3.25/2.99 (2 m, 4 H, RO-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H). Die Signale der Carboxylgruppen sowie das Signal für =NH konnten dem Spektrum nicht entnommen werden.



**Elementaranalyse:** [%] ber. C 64.85, H 6.53, N 3.78; gef. C 64.27, H 6.75, N 3.31.

#### 6.5.4.30 5-{4-[1,1-Bis(carboxyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[3,4-bis-(1,4,7,10-tetraoxaundecyl)phenyl]porphyrin (77)

Entsprechend AAV 9 werden 1.23 g (0.68 mmol) **68** mit 20 ml H<sub>2</sub>O in 100 ml 20 %iger methanolischer KOH-Lösung hydrolysiert. Nach 4 h Rückflusssieden lässt man über Nacht bei RT weiterrühren. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und der Rückstand mit 7 %iger wässriger HCl-Lösung bis zu einem pH-Wert von 1 angesäuert. Dabei scheidet sich das Produkt in Form eines grünbraunen Niederschlags ab. Dieser wird in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und solange mit H<sub>2</sub>O gewaschen, bis die wässrige Lösung neutral ist. Die grüne organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gerührt, vom Lösungsmittel befreit und im ÖV getrocknet, wobei man einen grünen Feststoff erhält.

**C<sub>92</sub>H<sub>120</sub>N<sub>4</sub>O<sub>29</sub> (1745.97)**

**Ausbeute:** 1.17 g (0.67 mmol, 98 %) grüner Feststoff

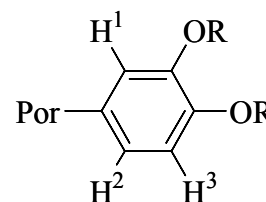
**Schmp.:** 158-160 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3300 (=NH); 3200-2800 (-OH); 3040 (=CH); 2940, 2880, 2840 (-CH); 1730 (C=O); 1600, 1520, 1490 (C=C); 1270, 1120 (C-O, Ether); 830 (CH-oo, 1,3,4-trisubstituierter Aromat); 820 (CH-oo, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) (MeOH + 10 mmol·l<sup>-1</sup> NH<sub>4</sub>OAc): 1744 (100), MH<sup>+</sup>.

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{\max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 424 (5.51); 518 (4.19); 556 (4.03); 594 (3.67); 651 (3.72).

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.87 (m, 8 H, =CH), 8.10/7.18 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H,H}) = 8.7$  Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), 7.81 (ABC-System, 3 H, H<sup>1</sup>), 7.74 (ABC-System, 3 H, H<sup>2</sup>), 7.29 (ABC-System, 3 H, H<sup>3</sup>), 5.09 (m, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CH(OR)-CH<sub>2</sub>-), 4.52-3.26 (6 AA'BB'-Systeme, 72 H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.42 (s, 9 H, *p*-OCH<sub>3</sub>), 3.20 (s, 9 H, *m*-OCH<sub>3</sub>), 3.25/2.98 (2 m, 4 H, RO-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H). Die Signale der Carboxylgruppen sowie das Signal für =NH konnten dem Spektrum nicht entnommen werden.



**Elementaranalyse:** [%] ber. C 63.29, H 6.93, N 3.21; gef. C 63.03, H 7.28, N 2.81.

## 6.5.5 Derivatisierung von Tetraarylporphyrinen mit Hydroxylgruppen

### 6.5.5.1 4-[1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]benzaldehyd (78)

2.44 g (20.0 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd werden mit 8.15 g (22.0 mmol) Toluolsulfonsäureester **26** und 8.30 g (60.0 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Base in 100 ml abs. DMF unter Schutzgasatmosphäre 60 h bei 100 °C umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und das ungelöste K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> abfiltriert. Um DMF-Reste zu entfernen, wäscht man die organische Phase dreimal mit H<sub>2</sub>O und trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Das nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird durch Chromatographie über SiO<sub>2</sub> mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gereinigt. Die erste Zone mit überschüssigem **26** wird verworfen, die darauffolgende breite Zone wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (100:1) als Produkt **78** eluiert.

**C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> (320.34)**

**Ausbeute:** 2.85 g (8.9 mmol, 44 %) fast farbloses, zähflüssiges Öl

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3080 (=CH); 2980, 2920, 2860 (-CH); 2750 (-CHO); 1730 (C=O, Ester); 1700 (C=O, Aryl-CHO); 1600, 1580, 1510 (C=C); 1270, 1110 (C-O, Ether); 850 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-DCIMS:**  $m/z$  (%) (NH<sub>3</sub>): 338 (100), (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>; 321 (20), MH<sup>+</sup>.

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 9.88 (s, 1 H, -CHO), 7.82/6.90 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H,H}) = 8.7$  Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), 4.85 (qi,  $^3J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 1 H, -CH<sub>2</sub>-

CH(OR)-CH<sub>2</sub>-), 4.26, 4.23 (2 q, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.1 Hz, 4 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.07/2.76 (2 m, 4 H, RO-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H), 1.30, 1.27 (2 t, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.1 Hz, 6 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 63.74, H 6.29; gef. C 64.07, H 6.58.

#### 6.5.5.2 5-{4-[1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris(4-hydroxyphenyl)porphyrin (79)

Einer Lösung von 2.20 g (18.00 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd in 800 ml 0.5 M wässriger SDS-Lösung werden 1.92 g (6.00 mmol) **78** in 30 ml THF zugetropft und kräftig gerührt. Diese Mischung wird zusammen mit 1.61 g (24.00 mmol, 1.66 ml) Pyrrol gemäß AAV 6 umgesetzt. Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt über SiO<sub>2</sub> (40 × 3.5 cm) chromatographiert, wobei als Laufmittel eine Mischung von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (50:1) dient. Der dünne Vorlauf wird abgetrennt und verworfen, die danach folgende langgezogene, tiefrote Zone wird isoliert. Zur weiteren Reinigung ist eine zweite Chromatographie über SiO<sub>2</sub> (50 × 2.5 cm) mit dem Laufmittelgemisch CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20:1) notwendig. Das Produkt **79** eluiert als tiefrote, breite Zone. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man durch Umkristallisation aus THF/Cyclohexan violette Kristalle.

**C<sub>54</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> (876.96)**

**Ausbeute:** 492 mg (0.56 mmol, 9 %) violette Kristalle

**Schmp.:** 175 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3600-3200 (-OH); 3320 (=NH); 3060 (=CH); 2920, 2880, 2840 (-CH); 1720 (C=O); 1600, 1510, 1500 (C=C); 1250, 1130 (C-O, Ether); 810 (CH-oo, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:** *m/z* (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 1 % AcOH): 877 (100), MH<sup>+</sup>.

**UV/Vis (CHCl<sub>3</sub>):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 422 (5.59); 519 (4.25); 556 (4.09); 593 (3.80); 650 (3.79).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.85 (m, 8 H, =CH), 8.06/7.20 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.3 Hz, 12 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 10, 15, 20), 8.06/7.17 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.4 Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 5), 5.08 (qi, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.0 Hz, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CH(OR)-CH<sub>2</sub>-), 4.32, 4.31 (2 q, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.1 Hz, 4 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.24/2.98 (2 m, 4 H, RO-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H), 1.61 (sb, 3 H, -OH),

1.35 (t,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.1 \text{ Hz}$ , 6 H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). Das Signal für  $=\text{NH}$  konnte dem Spektrum nicht entnommen werden.

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 73.96, H 5.06, N 6.39; gef. C 73.21, H 5.64, N 6.14.

### 6.5.5.3 5-{4-[1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris(3,4-dihydroxyphenyl)porphyrin (**80**)

Wie in Kapitel 6.5.5.2 beschrieben, werden 2.49 g (18.00 mmol) 3,4-Dihydroxybenzaldehyd und eine Lösung von 1.92 g (6.00 mmol) **78** in 30 ml THF mit 1.61 g (24.00 mmol, 1.66 ml) Pyrrol in 800 ml 0.5 M wässriger SDS-Lösung umgesetzt. Das nach der Aufarbeitung isolierte Rohprodukt wird über  $\text{SiO}_2$  ( $40 \times 3.5 \text{ cm}$ ) chromatographiert, wobei eine Mischung verschiedener Porphyrinkomponenten erhalten wird. Durch eine erneute Chromatographie über  $\text{SiO}_2$  ( $50 \times 2.5 \text{ cm}$ ) mit einer Laufmittelmischung von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (20:1) lässt sich das Produkt **80** als violette Zone isolieren. Eine anschließende Umkristallisation aus THF/Cyclohexan liefert violette Kristalle.

**C<sub>54</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub> (924.96)**

**Ausbeute:** 430 mg (0.47 mmol, 8 %) violette Kristalle

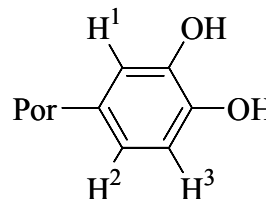
**Schmp.:**  $> 250 \text{ }^\circ\text{C}$

**IR (KBr):**  $\bar{\nu} [\text{cm}^{-1}]$ : 3600-3200 ( $-\text{OH}$ ); 3340 ( $=\text{NH}$ ); 3020 ( $=\text{CH}$ ); 2960, 2920, 2860 ( $-\text{CH}$ ); 1720 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 1600, 1510, 1500 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1250, 1180 ( $\text{C}-\text{O}$ , Ether); 820 ( $\text{CH}$ -oop, 1,3,4-trisubstituierter Aromat); 810 ( $\text{CH}$ -oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 1 \text{ } \%$  AcOH): 925 (100),  $\text{MH}^+$ .

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 426 (5.14); 520 (3.85); 559 (3.76); 595 (3.37); 653 (3.45).

**$^1\text{H}$ -NMR** (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $24 \text{ }^\circ\text{C}$ , TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.92 (m, 8 H,  $=\text{CH}$ ), 8.05/7.18 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 8.3 \text{ Hz}$ , 4 H,  $-\text{C}_6\text{H}_4-$ ), 7.66 (ABC-System,  $^4J(\text{H}^1, \text{H}^2) = 1.6 \text{ Hz}$ , 3 H,  $\text{H}^1$ ), 7.51 (ABC-System,  $^3J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 7.9 \text{ Hz}$ ,  $^4J(\text{H}^1, \text{H}^2) = 1.6 \text{ Hz}$ , 3 H,  $\text{H}^2$ ), 7.21 (ABC-System,  $^3J(\text{H}^2, \text{H}^3) = 7.9 \text{ Hz}$ , 3 H,  $\text{H}^3$ ), 5.08 (qi,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.0 \text{ Hz}$ , 1 H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OR})-\text{CH}_2-$ ), 4.29, 4.28 (2 q,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.1 \text{ Hz}$ , 4 H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.22/2.87 (2 m, 4 H,  $\text{RO}-\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$ , symmetrische Aufspaltung, diastereotope H),



1.32 (t,  $^3J(\text{H,H}) = 7.1$  Hz, 6 H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). Die Signale der Hydroxylgruppen sowie das Signal für  $=\text{NH}$  konnten dem Spektrum nicht entnommen werden.

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 70.12, H 4.79, N 6.06; gef. C 69.98, H 5.08, N 5.58.

#### 6.5.5.4 5-{4-[1,1-Bis(carboxyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris(4-hydroxy-phenyl)porphyrin (81)

492 mg (0.56 mmol) **79** hydrolysiert man analog AAV 9 mit 10 ml Wasser und 50 ml 20 %iger methanolischer KOH-Lösung durch 4 h Rückflusskochen. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT weitergerührt und nach Abdestillieren des Lösungsmittels mit wenig Wasser aufgenommen und mit 7 %iger wässriger HCl-Lösung angesäuert, bis ein pH-Wert von 1 erreicht wird. Nach Zusatz von  $\text{CHCl}_3$  geht der gebildete grüne Niederschlag wieder in Lösung. Die organische Phase wird nun solange mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, bis die wässrige Phase neutral ist, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

**$\text{C}_{50}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_8$  (820.86)**

**Ausbeute:** 197 mg (0.24 mmol, 43 %) grüner Feststoff

**Schmp.:**  $> 250$  °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3600-3200 (-OH); 3320 ( $=\text{NH}$ ); 3200-2800 (-OH, Carbonsäuren); 3080, 3020 ( $=\text{CH}$ ); 2960, 2920, 2880 (-CH); 1710 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 1600, 1520, 1490 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1240, 1180 ( $\text{C}-\text{O}$ , Ether); 840 ( $\text{CH}$ -oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{MeOH} + 10 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1} \text{NH}_4\text{OAc}$ ): 821 (100),  $\text{MH}^+$ .

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 423 (5.50); 519 (4.11); 557 (4.04); 595 (3.62); 653 (3.73).

**$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C, TMS):**  $\delta$  [ppm] = 8.85 (m, 8 H,  $=\text{CH}$ ), 8.06/7.20 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H,H}) = 8.3$  Hz, 12 H,  $-\text{C}_6\text{H}_4-$  Pos. 10, 15, 20), 8.06/7.17 (AA'BB'-System,  $^3J(\text{H,H}) = 8.4$  Hz, 4 H,  $-\text{C}_6\text{H}_4-$  Pos. 5), 5.08 (qi,  $^3J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 1 H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OR})-\text{CH}_2-$ ), 3.24/2.98 (2 m, 4 H,  $\text{RO}-\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CO}_2\text{H})_2$ , symmetrische Aufspaltung, diastereotope H), 1.61 (sb, 3 H, -OH). Die Signale der Carboxylgruppen sowie das Signal für  $=\text{NH}$  konnten dem Spektrum nicht entnommen werden.

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 73.16, H 4.42, N 6.83; gef. C 73.21, H 4.64, N 6.34.

### 6.5.5.5 5-{4-[1,1-Bis(carboxyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris(3,4-dihydroxyphenyl)porphyrin (**82**)

430 mg (0.47 mmol) **80** werden, wie in AAV 9 beschrieben, in 50 ml 20 %iger methanolischer KOH-Lösung und 10 ml Wasser 4 h unter Rückfluss erhitzt. Man lässt über Nacht bei RT weiterrühren, destilliert anschließend das Lösungsmittel weitgehend ab und nimmt den Rückstand mit etwas Wasser auf. Unter Eiskühlung wird die Lösung mit 7 %iger wässriger HCl-Lösung angesäuert, bis ein pH-Wert von 1 erreicht wird. Dabei scheidet sich das Produkt in Form eines grünbraunen Niederschlags ab. Dieser wird über ein Membranfilter abgesaugt und solange mit H<sub>2</sub>O gewaschen, bis das Filtrat neutral abläuft. Die Isolierung des Produkts **82** erfolgt nach Trocknung des grünen Feststoffs im ÖV.

**C<sub>50</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub> (868.85)**

**Ausbeute:** 242 mg (0.28 mmol, 60 %) grüner Feststoff

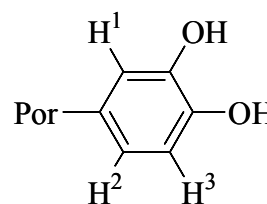
**Schmp.:** > 250 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3600-3200 (-OH); 3340 (=NH); 3200-2800 (-OH, Carbonsäuren); 3020 (=CH); 2960, 2920, 2860 (-CH); 1710 (C=O); 1600, 1510, 1490 (C=C); 1250, 1180 (C-O, Ether); 810 (CH-oop, 1,3,4-trisubstituierter Aromat); 800 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:** *m/z* (%) (MeOH + 1 % AcOH) 869 (10), MH<sup>+</sup>.

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 422 (4.85); 517 (3.85); 555 (3.65); 592 (3.55); 654 (3.37).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.92 (m, 8 H, =CH), 8.05/7.18 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 8.3 Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), 7.66 (ABC-System, <sup>4</sup>*J*(H<sup>1</sup>,H<sup>2</sup>) = 1.6 Hz, 3 H, H<sup>1</sup>), 7.51 (ABC-System, <sup>3</sup>*J*(H<sup>2</sup>,H<sup>3</sup>) = 7.9 Hz, <sup>4</sup>*J*(H<sup>1</sup>,H<sup>2</sup>) = 1.6 Hz, 3 H, H<sup>2</sup>), 7.21 (ABC-System, <sup>3</sup>*J*(H<sup>2</sup>,H<sup>3</sup>) = 7.9 Hz, 3 H, H<sup>3</sup>), 5.08 (qi, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 7.0 Hz, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CH(OR)-CH<sub>2</sub>-), 3.22/2.87 (2 m, 4 H, RO-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H). Die Signale der Carboxyl- und Hydroxylgruppen sowie das Signal für =NH konnten dem Spektrum nicht entnommen werden.



**Elementaranalyse:** [%] ber. C 69.12, H 4.18, N 6.45; gef. C 69.03, H 4.53, N 6.05.

## 6.5.6 Derivatisierung von Tetraarylporphyrinen mit Ammoniumgruppen

### 6.5.6.1 5-(4-Hydroxyphenyl)-10,15,20-tris[4-(*N,N*-dimethylamino)phenyl]porphyrin (**83**)

Analog zu AAV 5 werden 4.88 g (0.040 mol) frisch sublimierter (ÖV, 150 °C) 4-Hydroxybenzaldehyd und 16.71 g (0.112 mol) 4-(*N,N*-Dimethylamino)benzaldehyd in 250 ml Propionsäure unter kräftigem Rühren zum Sieden erhitzt. Man gibt 10.10 g (0.150 mol, 10.4 ml) frisch destilliertes Pyrrol zu und erhitzt 3 h am Rückfluss. Nach Abdestillieren der Propionsäure unter vermindertem Druck wird ein schwarzer Rückstand erhalten. Das resultierende Rohprodukt enthält verschiedene Porphyrine, die durch mehrmalige Chromatographie über SiO<sub>2</sub> (60 × 5 cm) mit dem Laufmittelgemisch CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH getrennt werden, wobei sich das Produkt **83** durch Eluieren mit dem Laufmittelgemisch CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (100:1) isolieren lässt.

**C<sub>50</sub>H<sub>45</sub>N<sub>7</sub>O (759.95)**

**Ausbeute:** 385 mg (0.51 mmol, 1 %) feine, violette Kristallnadeln

**Schmp.:** > 250 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3600-3200 (-OH); 3320 (=NH); 3060, 3020 (=CH); 2960, 2920, 2860 (-CH); 1610, 1520, 1510 (C=C); 810 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:** *m/z* (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 1 % AcOH): 760 (100), MH<sup>+</sup>.

**UV/Vis (CHCl<sub>3</sub>):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 310 (4.03); 435 (4.76); 525 (3.59); 572 (3.69); 658 (3.40).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.86 (m, 8 H, =CH), 8.08/7.19 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 8.6 Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 5), 8.07/7.11 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 8.6 Hz, 12 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 10, 15, 20), 2.85 (s, 18 H, Aryl-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.60 (sb, 1 H, Aryl-OH). Das Signal für =NH konnte dem Spektrum nicht entnommen werden.

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 79.02, H 5.97, N 12.90; gef. C 78.60, H 6.48, N 12.53.

### 6.5.6.2 5-{4-[1,1-Bis(ethoxycarbonyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(*N,N*-dimethylamino)phenyl]porphyrin (**84**)

Entsprechend AAV 8 werden 385 mg (0.51 mmol) **83** mit 203 mg (0.55 mmol) Toluolsulfonsäureester **26** in Gegenwart von 209 mg (1.51 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Base in 50 ml abs. DMF un-

ter Schutzgasatmosphäre bei 100 °C verethert. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Säulenfiltration über SiO<sub>2</sub> mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1) erhält man eine Mischung verschiedener Porphyrinkomponenten, die sich durch Chromatographie über SiO<sub>2</sub> mit dem Laufmittelgemisch CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (50:1) auftrennen lässt. Dabei wird die erste breite, violette Zone als Produkt **84** isoliert.

#### **C<sub>60</sub>H<sub>59</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> (958.17)**

**Ausbeute:** 164 mg (0.17 mmol, 34 %) grünvioletter Feststoff

**Schmp.:** > 250 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3320 (=NH); 3020 (=CH); 2980, 2920, 2860, 2810 (-CH); 1730 (C=O); 1610, 1520, 1510 (C=C); 1250, 1130 (C-O, Ether); 810 (CH-ooop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:** *m/z* (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 1 % AcOH): 958 (10), MH<sup>+</sup>.

**UV/Vis (CHCl<sub>3</sub>):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 434 (5.00); 525 (3.77); 572 (3.92); 660 (3.59).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.86 (m, 8 H, =CH), 8.11/7.17 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 8.6 Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 5), 8.08/7.10 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 8.6 Hz, 12 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 10, 15, 20), 5.08 (qi, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 7.0 Hz, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CH(OR)-CH<sub>2</sub>-), 4.32, 4.31 (2 q, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 7.1 Hz, 4 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.23 (s, 18 H, Aryl-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.20/3.00 (2 m, 4 H, RO-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H), 1.34 (t, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 7.1 Hz, 6 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -2.63 (sb, 2 H, =NH).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 75.21, H 6.21, N 10.23; gef. C 74.86, H 6.64, N 9.63.

#### **6.5.6.3 5-{4-[1,1-Bis(carboxyl)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(*N,N,N*-trimethylammoniumchlorid)phenyl]porphyrin (**85**)**

Zu einer Lösung von 145 mg (0.15 mmol) **84** in 30 ml THF werden bei RT 2.28 g (16.1 mmol, 1.0 ml) Methyljodid in 10 ml THF getropft. Nach 20 h Rühren bei RT wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in 40 ml 20 %iger wässriger HCl-Lösung aufgenommen. Man lässt 2 d bei RT rühren und filtriert den gebildeten Niederschlag ab. Das Lösungsmittel des Filtrats wird abgezogen und das Produkt **85** in Form eines grünen Feststoffs im Vakuumexsikkator eine Woche über KOH getrocknet.

#### **C<sub>59</sub>H<sub>60</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>Cl<sub>3</sub> (1053.53)**

**Ausbeute:** 128 mg (0.12 mmol, 80 %) grüner Feststoff



**Schmp.:** > 250 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3320 (=NH); 3200-2800 (-OH); 3060, 3020 (=CH); 2980, 2960, 2860, 2810 (-CH); 1710 (C=O); 1590, 1490, 1470 (C=C); 1260, 1130 (C-O, Ether); 830 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 1 % AcOH): 902 (40), (MH-3CH<sub>3</sub>Cl)<sup>+</sup>.

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 318 (4.14); 432 (5.03); 524 (3.92); 575 (4.13); 665 (3.83).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.86 (m, 8 H, =CH), 8.11/7.17 (AA'BB'-System, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 5), 8.08/7.10 (AA'BB'-System, 12 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 10, 15, 20), 5.08 (m, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CH(OR)-CH<sub>2</sub>-), 3.23 (s, 27 H, Aryl-N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3.20/3.00 (2 m, 4 H, RO-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H), -2.63 (sb, 2 H, =NH). Die Signale der Carboxylgruppen konnten dem Spektrum nicht entnommen werden.

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 67.26, H 5.74, N 9.31; gef. C 66.86, H 6.14, N 8.73.

## 6.5.7 Derivatisierung von Tetraarylporphyrinen mit Zuckern

### 6.5.7.1 4-(Tetraacetylglucosyl)benzaldehyd (86)

12.34 g (0.030 mol)  $\alpha$ -D-(+)-Acetobromglucose und 18.32 g (0.150 mol) 4-Hydroxybenzaldehyd werden zusammen mit 10.19 g (0.030 mol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (TBAHS) als Phasentransferkatalysator in einer Mischung von 240 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 50 ml THF und 240 ml 1 M wässriger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung bei RT kräftig gerührt. Nach 20 h wird die Reaktion durch Zusatz von 400 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> abgebrochen und die organische Phase von der wässrigen Phase abgetrennt. Die organische Phase wird zweimal mit je 200 ml Wasser und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer abgezogen. Das bräunliche Rohprodukt lässt sich durch Säulenchromatographie über SiO<sub>2</sub> (40 × 3.5 cm) mit dem Laufmittelgemisch PE/Ethylacetat (3:1) reinigen, wobei 4-Hydroxybenzaldehyd als erste Zone eluiert. Erhöht man den Ethylacetat-Anteil auf PE/Ethylacetat (1:1), so kann das Produkt **86** isoliert werden. Nach Abziehen des Lösungsmittels bleibt ein zähes Öl zurück, das in wenig CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen wird und in 200 ml Cyclohexan unter kräftigem Rühren eingetropft wird. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mit Cyclohexan gewaschen und im ÖV getrocknet.

**C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>11</sub> (452.41)**

**Ausbeute:** 8.82 g (19.5 mmol, 65 %) farbloser Feststoff

**Schmp.:** 135 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3080 (=CH); 2990, 2920, 2880 (-CH); 2780 (-CHO); 1750 (C=O, Ester); 1700 (C=O, Aryl-CHO); 1610, 1520 (C=C); 1250, 1090 (C-O, Ether); 820 (CH-*oop*, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-DCIMS:**  $m/z$  (%) (NH<sub>3</sub>): 470 (100), (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 9.93 (s, 1 H, -CHO), 7.86/7.10 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 8.7 Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), 5.58-3.89(m, 7 H, -CH(OAc)-, -CH<sub>2</sub>-OAc), 2.11, 2.10, 2.07, 2.06 (4 s, 12 H, -O<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 55.75, H 5.35; gef. C 54.97, H 5.36.

#### 6.5.7.2 5-(4-Hydroxyphenyl)-10,15,20-tris[4-(tetraacetylglucosyl)phenyl]porphyrin (**87**)

In Anlehnung an AAV 7 setzt man 366 mg (3.00 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd und 4.07 g (9.00 mmol) **86** mit 805 mg (12.00 mmol, 830  $\mu$ l) Pyrrol in 1.2 l abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> um. Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt über SiO<sub>2</sub> (40 × 3.5 cm) chromatographiert, wobei der schwarze Vorlauf und die gelbe Zone mit überschüssigem *p*-Chloranil verworfen werden. Die gesammelte Mischung der verschiedenen Porphyrinkomponenten wird erneut einer Chromatographie über SiO<sub>2</sub> (50 × 2.5 cm) mit einem Laufmittelgemisch CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (100:1) unterzogen, um die einzelnen Porphyrinfraktionen isolieren zu können. Die erste violette Zone, bei der es sich um das Porphyrin mit vier Zuckergruppierungen handelt, wird abgetrennt. Erhöht man das Mischungsverhältnis auf (50:1), so eluiert das Produkt als kompakte, rotviolette Zone, die isoliert und vom Lösungsmittel befreit wird. Nach einer Umkristallisation aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Cyclohexan erhält man das Produkt **87** in Form violetter Kristalle.

**C<sub>86</sub>H<sub>84</sub>N<sub>4</sub>O<sub>31</sub> (1669.62)**

**Ausbeute:** 1.06 g (0.63 mmol, 21 %) violette Kristalle

**Schmp.:** 230 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3600-3200 (-OH); 3320 (=NH); 3020 (=CH); 2960, 2920, 2840 (-CH); 1750 (C=O); 1610, 1520, 1510 (C=C); 1240, 1050 (C-O, Ether); 810 (CH-*oop*, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 1 % AcOH): 1669 (100), MH<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 8.84 (m, 8 H, =CH), 8.13/7.38 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 8.6 Hz, 12 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 10, 15, 20), 8.06/7.21 (AA'BB'-System, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 8.4 Hz, 4 H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- Pos. 5), 5.54-4.03 (m, 21 H, -CH(OAc)-, -CH<sub>2</sub>-OAc), 2.22, 2.12, 2.11, 2.10 (4 s, 36 H, -O<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>), -2.81 (sb, 2 H, =NH). Das Signal der Hydroxylgruppe konnte dem Spektrum nicht entnommen werden

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 61.87, H 5.07, N 3.36; gef. C 61.24, H 5.48, N 2.97.

## 6.6 Modell- und Ausgangskomplexe für weiterführende Syntheseschritte

### 6.6.1 (±)-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(dichloro)platin(II) (88)<sup>[180]</sup>

Eine Lösung von 275 mg (2.41 mmol, 289  $\mu$ l) (±)-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan in 40 ml H<sub>2</sub>O wird zunächst mit 0.1 N HCl auf einen pH-Wert von 6 eingestellt. Anschließend gibt man unter Rühren eine wässrige Lösung von 1.00 g (2.41 mmol) K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub> in 10 ml H<sub>2</sub>O zu. Unter ständiger pH-Kontrolle wird der Ansatz 5 h bei RT gerührt, wobei man den stetig sinkenden pH-Wert mit 0.1 N NaOH immer wieder auf pH 6 zurückstellen muss. Die Reaktion ist beendet, wenn sich der pH-Wert nicht mehr merklich ändert. Der ausgefallene Komplex wird über ein Membranfilter abgesaugt, mit Wasser und EtOH gewaschen und im HV getrocknet. Zur weiteren Reinigung kristallisiert man in der Hitze aus einer Aceton/Wasser-Mischung um.

**C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Pt (380.18)**

**Ausbeute:** 840 mg (2.21 mmol, 92 %) feine, gelbe Kristallnadeln

**Schmp.:** > 250 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3260, 3190, 3100 (-NH); 2920, 2860 (-CH).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 5.56 (m, 4 H, -NH<sub>2</sub>), 2.11, 1.86, 1.45, 1.23, 0.99 (5 m, 10 H, -C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>-).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 18.96, H 3.71, N 7.37; gef. C 19.13, H 3.74, N 7.29.

### 6.6.2 Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid (2)<sup>[126a, 181]</sup>

300 mg (1.00 mmol) Cisplatin werden in 50 ml H<sub>2</sub>O im Ultraschallbad suspendiert. Dazu gibt man eine Lösung von 340 mg (2.00 mmol) AgNO<sub>3</sub> in 10 ml H<sub>2</sub>O. Anschließend wird 7 d unter Lichtausschluss bei RT gerührt. Das ausgefallene AgCl wird über ein Membranfilter abge-

saugt, wobei man ein farbloses Filtrat erhält. Dieses wird auf einen aktivierten, stark basischen Ionenaustauscher (Fa. Merck, Ionenaustauscher III) gegeben und das Eluat aufgefangen. Die Aktivierung erfolgt, indem man den Ionenaustauscher zunächst mit 100 ml 2 N NaOH spült und dann solange mit H<sub>2</sub>O eluiert, bis das ablaufende Eluat einen pH-Wert von 9 aufweist. Nach Abziehen des Lösungsmittels im ÖV erhält man einen glasigen, lichtempfindlichen Rückstand, der im Dunkeln bei -20 °C über einen längeren Zeitraum aufbewahrt werden kann. Erst unmittelbar vor der Verwendung nimmt man den Rückstand in 50 ml H<sub>2</sub>O/EtOH (1:1) auf.

**H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt (299.18)**

### 6.6.3 *cis*-Diammin(3-chlor-1,1-cyclobutandicarboxylato)platin(II) (89)

Analog AAV 10 werden 71.4 mg (0.4 mmol) **9** in 10 ml H<sub>2</sub>O gelöst. Nach Zugabe von 20 ml (0.4 mmol) Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **2** wird 5 d bei RT unter Lichtausschluss gerührt. Der gebildete graue Niederschlag, der elementares Platin enthält, wird über ein Membranfilter abgesaugt. Das Lösungsmittel des Filtrats wird bis zur Trockne abdestilliert und das gelbliche Rohprodukt aus H<sub>2</sub>O/Aceton ohne Erhitzen umkristallisiert. Die resultierenden farblosen Kristallnadeln werden im ÖV getrocknet.

**C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt (405.70)**

**Ausbeute:** 90 mg (0.2 mmol, 50 %) farblose Kristallnadeln

**Schmp.:** 210 °C (CO<sub>2</sub>-Entwicklung)

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3520-3200 (NH<sub>3</sub>); 2960, 2920 (-CH); 1630 (C=O, Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1370 (C=O, Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung).

**PI-LISIMS:** *m/z* (%) (Glycerin/H<sub>2</sub>O): 407 (100), MH<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, D<sub>2</sub>O, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 4.67 (sb, NH<sub>3</sub>), 4.30 (qi, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.6 Hz, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CHCl-CH<sub>2</sub>-), 3.45/2.91 (2 m, 4 H, CHCl(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>-)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 17.76, H 2.73, N 6.93; gef. C 18.03, H 2.96, N 6.58.

#### 6.6.4 *cis*-Diammin(3-hydroxy-1,1-cyclobutandicarboxylato)platin(II) (90)

In Analogie zu 6.6.3 werden 64.0 mg (0.4 mmol) **14** mit 20 ml (0.4 mmol) Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **2** 5 d bei RT umgesetzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Umkristallisation aus Wasser/Aceton wird das Produkt **90** in Form farbloser Kristallnadeln erhalten.

**C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Pt (387.25)**

**Ausbeute:** 74 mg (0.192 mmol, 48 %) farblose Kristallnadeln

**Schmp.:** 250 °C (CO<sub>2</sub>-Entwicklung)

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3280 (NH<sub>3</sub>, -OH); 2990, 2940, 2890 (-CH); 1630, 1600 (C=O, Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1380, 1350 (C=O, Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung).

**PI-LISIMS:** *m/z* (%) (Glycerin/H<sub>2</sub>O): 388 (100), MH<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, D<sub>2</sub>O, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 4.67 (sb, NH<sub>3</sub>, -OH), 4.10 (qi, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 7.6 Hz, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-), 3.23/2.50 (2 m, 4 H, HO-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 18.61, H 3.12, N 7.23; gef. C 18.63, H 3.30, N 6.92.

#### 6.6.5 (±)-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid (91)

Wie in Kapitel 6.6.2 beschrieben, werden 760 mg (2.00 mmol) (±)-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(dichloro)platin(II) **88** in 60 ml H<sub>2</sub>O im Ultraschallbad suspendiert. Dazu gibt man eine Lösung von 680 mg (4.00 mmol) AgNO<sub>3</sub> in 20 ml H<sub>2</sub>O. Anschließend wird 7 d unter Lichtausschluss bei RT gerührt. Das ausgefallene AgCl wird über ein Membranfilter abgesaugt, wobei man ein farbloses Filtrat erhält. Dieses wird auf einen aktivierten, stark basischen Ionenaustauscher (Fa. Merck, Ionenaustauscher III) gegeben und das Eluat aufgefangen. Die Aktivierung erfolgt, indem man den Ionenaustauscher zunächst mit 100 ml 2 N NaOH spült und dann solange mit H<sub>2</sub>O eluiert, bis das ablaufende Eluat einen pH-Wert von 9 aufweist. Nach Abziehen des Lösungsmittels im ÖV erhält man einen glasigen, lichtempfindlichen Rückstand, der im Dunkeln bei -20 °C über einen längeren Zeitraum aufbewahrt wer-

den kann. Erst unmittelbar vor der Verwendung nimmt man den Rückstand in 100 ml H<sub>2</sub>O/EtOH (1:1) auf.

**C<sub>6</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt (379.32)**

### 6.6.6 ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(1,1-cyclobutandicarboxylato)platin(II) (**92**)

28.83 mg (0.2 mmol) 1,1-Cyclobutandicarbonsäure werden in 10 ml H<sub>2</sub>O gelöst und analog zu AAV 11 mit 10 ml (0.2 mmol) ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **91** umgesetzt. Nach 5 d Rühren bei RT und unter Lichtausschluss wird der gebildete graue Niederschlag über ein Membranfilter abgesaugt und verworfen. Das Lösungsmittel des Filtrats wird im ÖV abdestilliert, wobei ein Pulver zurückbleibt. Das pulverige Rohprodukt lässt sich aus H<sub>2</sub>O bei RT umkristallisieren und somit das Produkt **92** in Form farbloser Kristallnadeln isolieren.

**C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt (451.38)**

**Ausbeute:** 73.5 mg (0.16 mmol, 81 %) farblose Kristallnadeln

**Schmp.:** > 250 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3280, 3200, 3160 (-NH); 2980, 2940 (-CH); 1650 (C=O, Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1400 (C=O, Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) (H<sub>2</sub>O + 1 % AcOH): 451 (100), MH<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 5.52 (m, 4 H, -NH<sub>2</sub>), 2.68 (t, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 7.9 Hz, 4 H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>-)<sub>2</sub>), 1.65 (qi, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 7.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>-)<sub>2</sub>), 2.03, 1.80, 1.45, 1.21, 1.00 (5 m, 10 H, -C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>-).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 31.93, H 4.47, N 6.21; gef. C 31.69, H 4.48, N 6.15.

### 6.6.7 ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(3-chlor-1,1-cyclobutandicarboxylato)platin(II) (**93**)

Gemäß der in Kapitel 6.6.6 beschriebenen Vorgehensweise löst man 71.43 mg (0.4 mmol) **9** in 20 ml H<sub>2</sub>O, tropft 20 ml (0.4 mmol) ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **91** zu und lässt 5 d bei RT rühren. Nach Abfiltrieren des grauen Nieder-

schlags wird das Filtrat bis zur Trockne eingengt und das Rohprodukt aus H<sub>2</sub>O bei RT umkristallisiert, wobei das Produkt **93** in Form farbloser Kristallnadeln isoliert werden kann.

**C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt (485.83)**

**Ausbeute:** 116.8 mg (0.24 mmol, 60 %) farblose Kristallnadeln

**Schmp.:** > 250 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3260, 3200, 3110 (-NH); 2960, 2880 (-CH); 1630 (C=O, Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1360 (C=O, Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) (H<sub>2</sub>O + 1 % AcOH): 487 (100), MH<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 5.60 (m, 4 H, -NH<sub>2</sub>), 4.31 (qi, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 7.9 Hz, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CHCl-CH<sub>2</sub>-), 3.50/2.80 (2 m, 4 H, CHCl(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>-)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H), 2.04, 1.81, 1.45, 1.21, 1.02 (5 m, 10 H, -C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>-).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 29.67, H 3.94, N 5.77; gef. C 29.26, H 4.07, N 5.50.

**6.6.8 (±)-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(3-hydroxy-1,1-cyclobutandicarboxylato)platin(II) (94)**

In Analogie zu 6.6.7 werden 65.05 mg (0.4 mmol) **14** in 20 ml H<sub>2</sub>O mit 20 ml (0.4 mmol) (±)-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **91** 5 d bei RT umgesetzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Umkristallisation aus Wasser wird das Produkt **94** in Form farbloser Kristallnadeln erhalten.

**C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Pt (467.38)**

**Ausbeute:** 46.2 mg (0.10 mmol, 25 %) farblose Kristallnadeln

**Schmp.:** 248 °C (CO<sub>2</sub>-Entwicklung)

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3600-3200 (-OH); 3260, 3220, 3120 (-NH); 2960, 2920, 2880 (-CH); 1620 (C=O, Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1360 (C=O, Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) (H<sub>2</sub>O + 1 % AcOH): 468 (100), MH<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO, 24 °C, TMS):  $\delta$  [ppm] = 5.51 (m, 4 H, -NH<sub>2</sub>), 4.91 (sb, 1 H, -OH), 3.84 (qi, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 7.6 Hz, 1 H, -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-), 3.09/2.31 (2 m, 4 H, HO-

CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>-)<sub>2</sub>, symmetrische Aufspaltung, diastereotope H), 2.03, 1.80, 1.45, 1.21, 1.01 (5 m, 10 H, -C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>-).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 30.84, H 4.31, N 5.99; gef. C 30.72, H 4.65, N 5.63.

## 6.7 Porphyrinplatin(II)-Komplexe der 2. Generation

### 6.7.1 Diamminplatin(II)-Komplexe mit Tetraarylporphyrinen als Abgangsgruppe

#### 6.7.1.1 *cis*-Diammin[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7-trioxaoctyl)phenyl])porphyrin-*O,O'*]platin(II) (**95**)

Analog AAV 10 werden 56.4 mg (0.05 mmol) **69** in einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus 20 ml EtOH und 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen. Nach Zugabe von 2.5 ml (0.05 mmol) Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **2** wird 2 d bei RT unter Lichtausschluss gerührt, wobei sich ein rotbrauner Niederschlag bildet. Der ausgefallene Komplex **95** wird über ein Membranfilter abgesaugt, sorgfältig mit H<sub>2</sub>O und EtOH gewaschen und im ÖV getrocknet.

**C<sub>65</sub>H<sub>70</sub>N<sub>6</sub>O<sub>14</sub>Pt (1354.38)**

**Ausbeute:** 37 mg (0.027 mmol, 55 %) violetter Feststoff

**Schmp.:** 190-195 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3420 (NH<sub>3</sub>); 3300 (=NH); 3020 (=CH); 2920, 2880, 2820 (-CH); 1610 (C=O, Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1580, 1510, 1480 (C=C); 1350 (C=O, Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung); 1250, 1110 (C-O, Ether); 810 (CH-*oop*, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:** *m/z* (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 1 % AcOH): 1354 (5), MH<sup>+</sup>.

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 421 (5.46); 518 (4.26); 554 (4.08); 592 (3.75); 649 (3.73).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 57.64, H 5.21, N 6.21; gef. C 56.96, H 5.27, N 5.63.



**6.7.1.2 *cis*-Diammin[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7,10-tetraoxaundecyl)phenyl])porphyrin-O,O']-platin(II) (96)**

Entsprechend AAV 10 rührt man eine Lösung von 62.97 mg (0.05 mmol) **70** in 10 ml EtOH mit 2.5 ml (0.05 mmol) Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **2** bei RT 2 d unter Lichtausschluss. Den ausgefallenen rotbraunen Niederschlag filtriert man über ein Membranfilter, wäscht den Komplex sorgfältig mit H<sub>2</sub>O und EtOH nach und trocknet das Produkt **96** im ÖV.

**C<sub>71</sub>H<sub>82</sub>N<sub>6</sub>O<sub>17</sub>Pt (1486.54)**

**Ausbeute:** 52 mg (0.035 mmol, 70 %) violetter Feststoff

**Schmp.:** 145-152 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3410 (NH<sub>3</sub>); 3300 (=NH); 3020 (=CH); 2920, 2880, 2820 (-CH); 1600 (C=O, Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1580, 1500, 1480 (C=C); 1350 (C=O, Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung); 1250, 1110 (C-O, Ether); 810 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:** *m/z* (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 1 % AcOH): 1487 (5), MH<sup>+</sup>.

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 420 (5.60); 518 (4.31); 555 (4.20); 594 (3.77); 651 (3.89).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 57.37, H 5.56, N 5.65; gef. C 58.59, H 5.87, N 5.01.

**6.7.1.3 *cis*-Diammin[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7,10,13-pentaoxatetradecyl)phenyl])porphyrin-O,O']platin(II) (97)**

Man löst analog AAV 10 69.58 mg (0.05 mmol) **71** in 15 ml EtOH und gibt 2.5 ml (0.05 mmol) Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **2** zu. Nach 2 d Rühren bei RT unter Lichtausschluss engt man die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer ein, filtriert den gebildeten Niederschlag über ein Membranfilter ab, wäscht sorgfältig mit H<sub>2</sub>O und EtOH nach und trocknet das Produkt **97** im ÖV.

**C<sub>77</sub>H<sub>94</sub>N<sub>6</sub>O<sub>20</sub>Pt (1618.70)**

**Ausbeute:** 33 mg (0.020 mmol, 41 %) violetter Feststoff

<b>Schmp.:</b>	132-140 °C
<b>IR (KBr):</b>	$\bar{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]: 3420 (NH <sub>3</sub> ); 3300 (=NH); 3020 (=CH); 2940, 2880, 2820 (-CH); 1600 (C=O, Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1590, 1500, 1490 (C=C); 1350 (C=O, Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung); 1250, 1120 (C-O, Ether); 810 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).
<b>PI-ESIMS:</b>	$m/z$ (%) (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH + 1 % AcOH): 1656 (20), MK <sup>+</sup> ; 1619 (20), MH <sup>+</sup> .
<b>UV/Vis (DMF):</b>	$\lambda_{max}$ [nm] (log $\epsilon$ ): 420 (5.54); 518 (4.24); 556 (4.13); 594 (3.72); 651 (3.82).
<b>Elementaranalyse:</b>	[%] ber. C 57.14, H 5.85, N 5.19; gef. C 56.59, H 6.37, N 4.71.

**6.7.1.4 *cis*-Diammin[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7,10,13,16-hexaoxaheptadecyl)phenyl])porphyrin-O,O']platin(II) (98)**

Analog AAV 10 werden 76.19 mg (0.05 mmol) **72** in 10 ml EtOH mit 2.5 ml (0.05 mmol) Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **2** bei RT 3 d umgesetzt. Anschließend wird die Reaktionslösung eingeeengt, wobei sich ein Niederschlag bildet, der über ein Membranfilter abfiltriert, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und im ÖV getrocknet wird.

**C<sub>83</sub>H<sub>106</sub>N<sub>6</sub>O<sub>23</sub>Pt (1750.86)**

<b>Ausbeute:</b>	82 mg (0.047 mmol, 94 %) violetter Feststoff
<b>IR (KBr):</b>	$\bar{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]: 3420 (NH <sub>3</sub> ); 3310 (=NH); 3040 (=CH); 2980, 2920, 2880 (-CH); 1600 (C=O, Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1590, 1520, 1500 (C=C); 1350 (C=O, Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung); 1250, 1110 (C-O, Ether); 820 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).
<b>PI-ESIMS:</b>	$m/z$ (%) (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH + 1 % AcOH): 1751 (5), MH <sup>+</sup> .
<b>UV/Vis (DMF):</b>	$\lambda_{max}$ [nm] (log $\epsilon$ ): 422 (5.56); 518 (4.15); 556 (4.04); 594 (3.62); 651 (3.74).
<b>Elementaranalyse:</b>	[%] ber. C 56.94, H 6.10, N 4.80; gef. C 56.35, H 6.57, N 4.22.

**6.7.1.5 *cis*-Diammin[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-350-monomethylether-1-yl)phenyl])porphyrin-O,O']platin(II) (99)**

Analog AAV 10 werden 127.9 mg (0.0715 mmol) **73** in 8 ml H<sub>2</sub>O aufgenommen. Nach Zugabe von 3.58 ml (0.0715 mmol) Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **2** wird 7 d bei RT unter Lichtausschluss gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels nimmt man den Rückstand mit Wasser auf und extrahiert mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die organische Phase wird anschließend über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gerührt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und das isolierte Produkt **99** im ÖV getrocknet.

**C<sub>95</sub>H<sub>130</sub>N<sub>6</sub>O<sub>29</sub>Pt (2015.08)**

- Ausbeute:** 114 mg (0.0565 mmol, 79 %) violetter, wachsartiger Feststoff
- IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3420 (NH<sub>3</sub>); 3320 (=NH); 3020 (=CH); 2960, 2920, 2860 (-CH); 1600 (C=O, Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1590, 1510, 1500 (C=C); 1350 (C=O, Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung); 1260, 1100 (C-O, Ether); 810 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).
- PI-ESIMS:** *m/z* (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 1 % AcOH): 2103 (10), (MH+2CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2059 (13), (MH+CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2015 (19), MH<sup>+</sup>; 1971 (26), (MH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 1927 (37), (MH-2CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 1883 (35), (MH-3CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 1939 (40), (MH-4CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 1795 (37), (MH-5CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 1751 (32), (MH-6CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.
- UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 422 (5.09); 518 (3.63); 556 (3.51); 594 (3.08); 651 (3.17).

**6.7.1.6 *cis*-Diammin[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-550-monomethylether-1-yl)phenyl])porphyrin-O,O']platin(II) (100)**

125.5 mg (0.0512 mmol) **74** werden in 8 ml H<sub>2</sub>O gelöst und analog AAV 10 mit 2.56 ml (0.0512 mmol) Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **2** bei RT 7 d unter Lichtausschluss umgesetzt. Anschließend zieht man das Lösungsmittel ab, nimmt den öligen Rückstand in H<sub>2</sub>O auf und wäscht mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, wobei die organische Phase verworfen

wird. Das Produkt **100** lässt sich nach Abdestillieren des Wassers und Trocknen im ÖV in Form eines wachsartigen Feststoffs isolieren.

**C<sub>125</sub>H<sub>190</sub>N<sub>6</sub>O<sub>44</sub>Pt (2675.97)**

- Ausbeute:** 109 mg (0.0407 mmol, 80 %) violetter, wachsartiger Feststoff
- IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3440 (NH<sub>3</sub>); 3300 (=NH); 3020 (=CH); 2980, 2920, 2880 (-CH); 1600 (C=O, Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1590, 1510, 1500 (C=C); 1350 (C=O, Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung); 1250, 1110 (C-O, Ether); 820 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).
- PI-ESIMS:** *m/z* (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 1 % AcOH): 2807 (22), (MH+3CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2763 (28), (MH+2CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2719 (35), (MH+CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2675 (45), MH<sup>+</sup>; 2631 (54), (MH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2587 (63), (MH-2CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2543 (72), (MH-3CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2499 (80), (MH-4CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2455 (89), (MH-5CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2411 (97), (MH-6CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 2367 (100), (MH-7CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.
- UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 422 (5.56); 518 (4.18); 556 (4.07); 594 (3.67); 651 (3.76).

**6.7.1.7 *cis*-Diammin[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-750-monomethylether-1-yl)phenyl])-porphyrin-O,O']platin(II) (101)**

Entsprechend AAV 10 rührt man eine Lösung von 311 mg (0.1 mmol) **75** in 8 ml H<sub>2</sub>O mit 5 ml (0.1 mmol) Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **2** bei RT 7 d unter Lichtausschluss. Nach Einengen der klaren Lösung bis zur Trockne nimmt man den Rückstand in H<sub>2</sub>O auf und wäscht mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die wässrige Phase wird anschließend vom Lösungsmittel befreit und im ÖV getrocknet, wobei das Produkt **101** als violettes, zähflüssiges Öl zurückbleibt.

**C<sub>155</sub>H<sub>250</sub>N<sub>6</sub>O<sub>59</sub>Pt (3336.76)**

- Ausbeute:** 249 mg (0.0746 mmol, 75 %) violettes, zähflüssiges Öl
- IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3450 (NH<sub>3</sub>); 3300 (=NH); 3020 (=CH); 2960, 2920, 2870 (-CH); 1600 (C=O, Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1590, 1510, 1490 (C=C); 1350 (C=O, Carboxylat, symmetrische Valenz-

schwingung); 1250, 1110 (C-O, Ether); 810 (CH-ooop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 1\% \text{ AcOH}$ ): 3512 (49),  $(\text{MH}+4 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 3468 (58),  $(\text{MH}+3 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 3424 (75),  $(\text{MH}+2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 3380 (82),  $(\text{MH}+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 3336 (86),  $\text{MH}^+$ ; 3292 (95),  $(\text{MH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 3248 (100),  $(\text{MH}-2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 3204 (97),  $(\text{MH}-3 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 3160 (100),  $(\text{MH}-4 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 3116 (91),  $(\text{MH}-5 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 3072 (86),  $(\text{MH}-6 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ .

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 421 (5.58); 518 (4.28); 556 (4.14); 594 (3.75); 651 (3.84).

#### 6.7.1.8 *cis*-Diammin[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[3,4-bis(1,4,7-trioxaocetyl)phenyl])porphyrin-O,O']platin(II) (**102**)

Analog AAV 10 werden 148.2 mg (0.1 mmol) **76** in 20 ml EtOH aufgenommen. Nach Zugabe von 5 ml (0.1 mmol) Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **2** wird 5 d bei RT unter Lichtausschluss gerührt, wobei sich ein rotbrauner Niederschlag bildet. Der ausgefallene Komplex **102** wird über ein Membranfilter abgesaugt, sorgfältig mit  $\text{H}_2\text{O}$  und EtOH gewaschen und im ÖV getrocknet.

**$\text{C}_{80}\text{H}_{100}\text{N}_6\text{O}_{23}\text{Pt}$  (1708.78)**

**Ausbeute:** 66 mg (0.039 mmol, 39 %) violetter Feststoff

**Schmp.:** 175-178 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3420 ( $\text{NH}_3$ ); 3300 ( $=\text{NH}$ ); 3040 ( $=\text{CH}$ ); 2940, 2880, 2820 ( $-\text{CH}$ ); 1610 ( $\text{C}=\text{O}$ , Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1580, 1510, 1480 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1360 ( $\text{C}=\text{O}$ , Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung); 1270, 1120 (C-O, Ether); 820 (CH-ooop, 1,4-disubstituierter, 1,3,4-trisubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 10 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1} \text{ NH}_4\text{OAc}$ ): 1707 (100),  $\text{MH}^+$ .

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 425 (5.43); 519 (4.10); 556 (3.94); 594 (3.56); 651 (3.61).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 56.23, H 5.90, N 4.92; gef. C 55.75, H 5.27, N 4.65.

**6.7.1.9 *cis*-Diammin[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[3,4-bis(1,4,7,10-tetraoxaundecyl)phenyl])porphyrin-O,O']-platin(II) (103)**

Analog AAV 10 werden 174.6 mg (0.1 mmol) **77** in 20 ml EtOH gelöst und mit 5 ml (0.1 mmol) Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **2** bei RT 5 d unter Lichtausschluss umgesetzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels nimmt man den Rückstand mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> auf und wäscht mit H<sub>2</sub>O. Die organische Phase wird anschließend über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gerührt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und das isolierte Produkt **103** im ÖV getrocknet.

**C<sub>92</sub>H<sub>124</sub>N<sub>6</sub>O<sub>29</sub>Pt (1973.09)**

- Ausbeute:** 168 mg (0.085 mmol, 85 %) violetter, wachsartiger Feststoff
- IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3500 (NH<sub>3</sub>); 3320 (=NH); 3040 (=CH); 2920, 2880, 2840 (-CH); 1610 (C=O, Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1590, 1520, 1510 (C=C); 1360 (C=O, Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung); 1260, 1130 (C-O, Ether); 800 (CH-oop, 1,4-disubstituierter, 1,3,4-trisubstituierter Aromat).
- PI-ESIMS:** *m/z* (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol·l<sup>-1</sup> NH<sub>4</sub>OAc): 1974 (100), MH<sup>+</sup>; 1744 (2), LH<sup>+</sup>.
- UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 424 (5.48); 518 (4.17); 556 (4.01); 594 (3.64); 651 (3.69).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 56.00, H 6.33, N 4.26; gef. C 56.66, H 6.58, N 3.65.

**6.7.1.10 *cis*-Diammin[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-hydroxyphenyl])porphyrin-O,O']platin(II) (104)**

Entsprechend der Vorgehensweise von AAV 10 löst man 82.09 mg (0.1 mmol) **81** in einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus 30 ml EtOH und 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und versetzt mit 5 ml (0.1 mmol) Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **2**. Nach 7 d Rühren bei RT unter Lichtausschluss wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der gebildete violette Niederschlag wird über ein Membranfilter abgesaugt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und im ÖV getrocknet.

**C<sub>50</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>Pt (1047.98)**

**Ausbeute:** 57 mg (0.054 mmol, 54 %) violetter Feststoff

**Schmp.:** > 250 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3400 (-OH, NH<sub>3</sub>); 3320 (=NH); 3040 (=CH); 2960, 2940, 2860 (-CH); 1610 (C=O, Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1590, 1520, 1510 (C=C); 1360 (C=O, Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung); 1250, 1180 (C-O, Ether); 820 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:** *m/z* (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol·l<sup>-1</sup> NH<sub>4</sub>OAc): 1048 (20), MH<sup>+</sup>.

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 423 (5.38); 519 (3.97); 557 (3.90); 596 (3.48); 653 (3.59).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 57.31, H 3.85, N 8.02; gef. C 56.79, H 4.55, N 6.96.

#### 6.7.1.11 *cis*-Diammin[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[3,4-dihydroxyphenyl])porphyrin-O,O']platin(II) (**105**)

86.89 mg (0.1 mmol) **82** werden in 30 ml EtOH gelöst und analog AAV 10 mit 5 ml (0.1 mmol) Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **2** bei RT 5 d unter Lichtausschluss umgesetzt, wobei sich ein rotbrauner Niederschlag bildet. Der ausgefallene Komplex **105** wird über ein Membranfilter abgesaugt, sorgfältig mit H<sub>2</sub>O und EtOH gewaschen und im ÖV getrocknet.

**C<sub>50</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>11</sub>Pt (1095.98)**

**Ausbeute:** 66 mg (0.060 mmol, 60 %) violetter Feststoff

**Schmp.:** > 250 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3420 (-OH, NH<sub>3</sub>); 3300 (=NH); 3020 (=CH); 2940, 2880, 2840 (-CH); 1600 (C=O, Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1580, 1510, 1480 (C=C); 1370 (C=O, Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung); 1250, 1190 (C-O, Ether); 820 (CH-oop, 1,4-disubstituierter, 1,3,4-trisubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:** *m/z* (%) (DMSO/MeOH + 10 mmol·l<sup>-1</sup> NH<sub>4</sub>OAc): 1096 (100), MH<sup>+</sup>.

**UV/Vis (DMSO):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 423 (4.86); 519 (3.86); 556 (3.66); 592 (3.57); 653 (3.38).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 54.80, H 3.68, N 7.67; gef. C 54.46, H 4.53, N 7.13.

#### 6.7.1.12 *cis*-Diammin[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(*N,N,N*-trimethylammoniumchlorid)phenyl])porphyrin-*O,O'*]platin(II) (**106**)

Man löst analog AAV 10 52.68 mg (0.05 mmol) **85** in 30 ml EtOH und gibt 2.5 ml (0.05 mmol) Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **2** zu. Nach 7 d Rühren bei RT unter Lichtausschluss engt man die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer ein, filtriert den gebildeten Niederschlag über ein Membranfilter ab, wäscht sorgfältig mit H<sub>2</sub>O nach und trocknet das Produkt **106** im ÖV.

**C<sub>59</sub>H<sub>64</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>5</sub>Pt (1280.65)**

**Ausbeute:** 36 mg (0.028 mmol, 56 %) violetter Feststoff

**Schmp.:** > 250 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3420 (NH<sub>3</sub>); 3300 (=NH); 3020 (=CH); 2920, 2880, 2820 (-CH); 1600 (C=O, Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1590, 1510, 1490 (C=C); 1370 (C=O, Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung); 1250, 1180 (C-O, Ether); 840 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:** *m/z* (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol·l<sup>-1</sup> NH<sub>4</sub>OAc): 1280 (100), MH<sup>+</sup>.

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 432 (4.99); 510 (3.83); 524 (3.89); 575 (4.09); 664 (3.79).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 55.34, H 5.04, N 9.84; gef. C 54.99, H 4.73, N 9.04.

### 6.7.2 Diaminplatin(II)-Komplexe mit Tetraarylporphyrinen als Abgangsgruppe

#### 6.7.2.1 ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7-trioxaoctyl)phenyl])porphyrin-*O,O'*]platin(II) (**107**)

Analog AAV 11 werden 56.4 mg (0.05 mmol) **69** in einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus 20 ml EtOH und 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen. Nach Zugabe von 2.5 ml (0.05 mmol) ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **91** wird 2 d bei RT unter Lichtausschluss gerührt, wobei sich ein rotbrauner Niederschlag bildet. Der ausgefallene



Komplex **107** wird über ein Membranfilter abgesaugt, sorgfältig mit H<sub>2</sub>O und EtOH gewaschen und im ÖV getrocknet.

**C<sub>71</sub>H<sub>78</sub>N<sub>6</sub>O<sub>14</sub>Pt (1434.51)**

**Ausbeute:** 52 mg (0.036 mmol, 72 %) violetter Feststoff

**Schmp.:** 160 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3440, 3320, 3280, 3200 (-NH); 3040 (=CH); 2960, 2880, 2840 (-CH); 1610 (C=O, Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1570, 1510, 1490 (C=C); 1360 (C=O, Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung); 1260, 1120 (C-O, Ether); 820 (CH-ooop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 1 % AcOH): 1434 (4), MH<sup>+</sup>.

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 421 (5.56); 518 (4.21); 555 (4.10); 594 (3.67); 650 (3.79).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 59.45, H 5.48, N 5.86; gef. C 58.98, H 5.63, N 5.03.

**6.7.2.2 (±)-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7,10-tetraoxaundecyl)phenyl])porphyrin-O,O']platin(II) (108)**

Entsprechend AAV 11 rührt man eine Lösung von 62.97 mg (0.05 mmol) **70** in 10 ml EtOH mit 2.5 ml (0.05 mmol) (±)-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **91** bei RT 2 d unter Lichtausschluss. Den ausgefallenen rotbraunen Niederschlag filtert man über ein Membranfilter, wäscht den Komplex sorgfältig mit EtOH nach und trocknet das Produkt **108** im ÖV.

**C<sub>77</sub>H<sub>90</sub>N<sub>6</sub>O<sub>17</sub>Pt (1566.67)**

**Ausbeute:** 60 mg (0.038 mmol, 77 %) violetter Feststoff

**Schmp.:** 143-148 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3420, 3320, 3260, 3180 (-NH); 3020 (=CH); 2920, 2860, 2820 (-CH); 1600 (C=O, Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1590, 1510, 1500 (C=C); 1350 (C=O, Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung); 1250, 1110 (C-O, Ether); 810 (CH-ooop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 1\% \text{ AcOH}$ ): 1566 (5),  $\text{MH}^+$ .

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 421 (5.57); 518 (4.18); 555 (4.07); 593 (3.64); 650 (3.76).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 59.03, H 5.79, N 5.36; gef. C 58.56, H 5.69, N 4.86.

### 6.7.2.3 ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7,10,13-pentaoxatetradecyl)phenyl])porphyrin-O,O']platin(II) (**109**)

Man löst analog AAV 11 69.58 mg (0.05 mmol) **71** in 15 ml EtOH und gibt 2.5 ml (0.05 mmol) ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **91** zu. Nach 2 d Rühren bei RT unter Lichtausschluss engt man die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer ein, filtriert den gebildeten Niederschlag über ein Membranfilter ab, wäscht sorgfältig mit  $\text{H}_2\text{O}$  und EtOH nach und trocknet das Produkt **109** im ÖV.

**C<sub>83</sub>H<sub>102</sub>N<sub>6</sub>O<sub>20</sub>Pt (1698.83)**

**Ausbeute:** 31 mg (0.018 mmol, 36 %) violetter Feststoff

**Schmp.:** 205-210 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3440, 3320, 3260, 3200 (-NH); 3020 (=CH); 2940, 2880, 2820 (-CH); 1610 (C=O, Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1590, 1520, 1510 (C=C); 1350 (C=O, Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung); 1250, 1110 (C-O, Ether); 810 (CH-*oop*, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 1\% \text{ AcOH}$ ): 1699 (10),  $\text{MH}^+$ .

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 421 (5.51); 518 (4.12); 555 (4.09); 594 (3.58); 650 (3.70).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 58.68, H 6.05, N 4.95; gef. C 57.91, H 5.75, N 4.81.

### 6.7.2.4 ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(1,4,7,10,13,16-hexaoxaheptadecyl)phenyl])porphyrin-O,O']platin(II) (**110**)

Analog AAV 11 werden 76.19 mg (0.05 mmol) **72** in 10 ml EtOH mit 2.5 ml (0.05 mmol) ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **91** bei RT 5 d umge-

setzt. Anschließend wird die Reaktionslösung eingengt, der Rückstand in H<sub>2</sub>O suspendiert, über ein Membranfilter abgesaugt und im ÖV getrocknet.

**C<sub>89</sub>H<sub>114</sub>N<sub>6</sub>O<sub>23</sub>Pt (1830.99)**

**Ausbeute:** 58 mg (0.032 mmol, 63 %) violetter Feststoff

**Schmp.:** 90 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3420, 3320, 3280, 3200 (-NH); 3040 (=CH); 2940, 2880, 2820 (-CH); 1610 (C=O, Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1580, 1510, 1480 (C=C); 1360 (C=O, Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung); 1260, 1120 (C-O, Ether); 820 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:** *m/z* (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 1 % AcOH): 1830 (4), MH<sup>+</sup>.

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 421 (6.57); 518 (5.21); 555 (5.10); 594 (4.67); 651 (4.79).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 58.38, H 6.28, N 4.59; gef. C 57.87, H 6.20, N 3.79.

**6.7.2.5 (±)-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-350-monomethylether-1-yl)phenyl])porphyrin-O,O']platin(II) (111)**

Analog AAV 11 werden 127.4 mg (0.0712 mmol) **73** in 8 ml H<sub>2</sub>O aufgenommen. Nach Zugabe von 3.56 ml (0.0712 mmol) (±)-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **91** wird 6 d bei RT unter Lichtausschluss gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels nimmt man den Rückstand mit Wasser auf und extrahiert mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die organische Phase wird anschließend über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gerührt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und das isolierte Produkt **111** im ÖV getrocknet.

**C<sub>101</sub>H<sub>138</sub>N<sub>6</sub>O<sub>29</sub>Pt (2095.30)**

**Ausbeute:** 118 mg (0.0563 mmol, 79 %) violetter, wachsartiger Feststoff

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3420, 3300, 3240, 3200 (-NH); 3020 (=CH); 2960, 2920, 2880 (-CH); 1600 (C=O, Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1590, 1510, 1500 (C=C); 1350 (C=O, Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung); 1270, 1110 (C-O, Ether); 810 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 1\%$  AcOH): 2183 (13),  $(\text{MH}+2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2139 (19),  $(\text{MH}+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2095 (27),  $\text{MH}^+$ ; 2051 (36),  $(\text{MH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2007 (25),  $(\text{MH}-2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 1963 (29),  $(\text{MH}-3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 1919 (38),  $(\text{MH}-4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 1875 (53),  $(\text{MH}-5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 1831 (74),  $(\text{MH}-6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 1787 (98),  $(\text{MH}-7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 1743 (100),  $(\text{MH}-8\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 1699 (87),  $(\text{MH}-9\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 1655 (73),  $(\text{MH}-10\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ .

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \varepsilon$ ): 422 (5.45); 518 (4.03); 555 (3.91); 594 (3.49); 650 (3.59).

#### 6.7.2.6 ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-550-monomethylether-1-yl)phenyl])porphyrin-*O,O'*]platin(II) (**112**)

126.8 mg (0.0517 mmol) **74** werden in 8 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gelöst und analog AAV 11 mit 2.59 ml (0.0517 mmol) ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **91** bei RT 6 d unter Lichtausschluss umgesetzt. Anschließend zieht man das Lösungsmittel ab, nimmt den öligen Rückstand in  $\text{H}_2\text{O}$  auf und wäscht mehrmals mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , wobei die organische Phase verworfen wird. Das Produkt **112** lässt sich nach Abdestillieren des Wassers und Trocknen im ÖV in Form eines wachsartigen Feststoffs isolieren.

**$\text{C}_{131}\text{H}_{198}\text{N}_6\text{O}_{44}\text{Pt}$  (2756.10)**

**Ausbeute:** 101 mg (0.0366 mmol, 71 %) violetter, wachsartiger Feststoff

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3440, 3300, 3240, 3200 ( $-\text{NH}$ ); 3040 ( $=\text{CH}$ ); 2920, 2880, 2820 ( $-\text{CH}$ ); 1600 ( $\text{C}=\text{O}$ , Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1590, 1510, 1500 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1350 ( $\text{C}=\text{O}$ , Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung); 1250, 1110 ( $\text{C}-\text{O}$ , Ether); 810 ( $\text{CH}-\text{oop}$ , 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 1\%$  AcOH): 2887 (19),  $(\text{MH}+3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2843 (21),  $(\text{MH}+2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2799 (26),  $(\text{MH}+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2755 (32),  $\text{MH}^+$ ; 2711 (40),  $(\text{MH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2667 (46),  $(\text{MH}-2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2623 (60),  $(\text{MH}-3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2579 (70),  $(\text{MH}-4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2535 (80),  $(\text{MH}-5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2491 (91),  $(\text{MH}-6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2447 (93),  $(\text{MH}-7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2403 (100),  $(\text{MH}-8\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2359 (95),  $(\text{MH}-9\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ .

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}^+$ ; 2315 (77),  $(\text{MH}-10\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2271 (65),  $(\text{MH}-11\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2227 (54),  $(\text{MH}-12\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ .

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 422 (5.58); 518 (4.21); 555 (4.10); 594 (3.70); 651 (3.79).

**6.7.2.7 ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(polyethylenglykol-750-monomethylether-1-yl)phenyl])porphyrin-O,O']platin(II) (113)**

Entsprechend AAV 11 rührt man eine Lösung von 311 mg (0.1 mmol) **75** in 8 ml  $\text{H}_2\text{O}$  mit 5 ml (0.1 mmol) ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **91** bei RT 6 d unter Lichtausschluss. Nach Einengen der klaren Lösung bis zur Trockne nimmt man den Rückstand in  $\text{H}_2\text{O}$  auf und wäscht mehrmals mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Die wässrige Phase wird anschließend vom Lösungsmittel befreit und im ÖV getrocknet, wobei das Produkt **113** als violettes, zähflüssiges Öl zurückbleibt.

**$\text{C}_{161}\text{H}_{258}\text{N}_6\text{O}_{59}\text{Pt}$  (3416.89)**

**Ausbeute:** 199 mg (0.0582 mmol, 58 %) violettes, zähflüssiges Öl

**IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3500, 3320, 3280, 3200 (-NH); 3040 (=CH); 2960, 2880, 2820 (-CH); 1610 (C=O, Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1600, 1520, 1510 (C=C); 1360 (C=O, Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung); 1260, 1120 (C-O, Ether); 820 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 1\% \text{ AcOH}$ ): 3503 (5),  $(\text{MH}+2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 3459 (6),  $(\text{MH}+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 3415 (7),  $\text{MH}^+$ ; 3371 (19),  $(\text{MH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 3327 (26),  $(\text{MH}-2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 3283 (29),  $(\text{MH}-3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 3239 (35),  $(\text{MH}-4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 3195 (40),  $(\text{MH}-5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 3151 (45),  $(\text{MH}-6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 3107 (52),  $(\text{MH}-7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 3063 (56),  $(\text{MH}-8\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 3019 (64),  $(\text{MH}-9\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2975 (67),  $(\text{MH}-10\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2931 (70),  $(\text{MH}-11\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2887 (78),  $(\text{MH}-12\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2843 (79),  $(\text{MH}-13\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ ; 2799 (82),  $(\text{MH}-14\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})^+$ .

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 421 (5.58); 518 (4.27); 555 (4.15); 594 (3.74); 650 (3.84).

### 6.7.2.8 ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[3,4-bis(1,4,7-trioxaoctyl)phenyl])porphyrin-O,O']platin(II) (114)

Analog AAV 11 werden 148.2 mg (0.1 mmol) **76** in 20 ml EtOH aufgenommen. Nach Zugabe von 5 ml (0.1 mmol) ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **91** wird 5 d bei RT unter Lichtausschluss gerührt, wobei sich ein violetter Niederschlag bildet. Der ausgefallene Komplex **114** wird über ein Membranfilter abgesaugt, sorgfältig mit H<sub>2</sub>O und EtOH gewaschen und im ÖV getrocknet.

**C<sub>86</sub>H<sub>108</sub>N<sub>6</sub>O<sub>23</sub>Pt (1788.91)**

**Ausbeute:** 102 mg (0.057 mmol, 57 %) violetter Feststoff

**Schmp.:** 193-195 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3420, 3320, 3280, 3200 (-NH); 3040 (=CH); 2940, 2880, 2820 (-CH); 1600 (C=O, Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1570, 1520, 1510 (C=C); 1360 (C=O, Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung); 1270, 1120 (C-O, Ether); 820 (CH-oop, 1,4-disubstituierter, 1,3,4-trisubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol·l<sup>-1</sup> NH<sub>4</sub>OAc): 1788 (100), MH<sup>+</sup>.

**UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 425 (5.35); 518 (3.99); 556 (3.83); 594 (3.42); 651 (3.48).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 57.74, H 6.08, N 4.70; gef. C 57.80, H 6.49, N 4.29.

### 6.7.2.9 ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[3,4-bis(1,4,7,10-tetraoxaundecyl)phenyl])porphyrin-O,O']platin(II) (115)

Analog AAV 11 werden 174.6 mg (0.1 mmol) **77** in 20 ml EtOH gelöst und mit 5 ml (0.1 mmol) ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **91** bei RT 5 d unter Lichtausschluss umgesetzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels nimmt man den Rückstand mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> auf und wäscht mit H<sub>2</sub>O. Die organische Phase wird anschließend über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gerührt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und das isolierte Produkt **115** im ÖV getrocknet.

**C<sub>98</sub>H<sub>132</sub>N<sub>6</sub>O<sub>29</sub>Pt (2053.22)**

- Ausbeute:** 176 mg (0.086 mmol, 86 %) violetter, wachsartiger Feststoff
- IR (Film):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3480, 3320, 3280, 3200 (-NH); 3020 (=CH); 2940, 2880, 2840 (-CH); 1610 (C=O, Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1580, 1520, 1510 (C=C); 1360 (C=O, Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung); 1270, 1130 (C-O, Ether); 820 (CH-ooop, 1,4-disubstituierter, 1,3,4-trisubstituierter Aromat).
- PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 10 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1} \text{NH}_4\text{OAc}$ ): 2053 (100),  $\text{MH}^+$ .
- UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 425 (5.52); 518 (4.19); 556 (4.03); 594 (3.67); 651 (3.72).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 57.33, H 6.48, N 4.09; gef. C 56.71, H 6.60, N 3.75.

**6.7.2.10 ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-hydroxyphenyl])porphyrin-O,O']platin(II) (116)**

Entsprechend der Vorgehensweise von AAV 11 löst man 82.09 mg (0.1 mmol) **81** in einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus 30 ml EtOH und 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und versetzt mit 5 ml (0.1 mmol) ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **91**. Nach 6 d Rühren bei RT unter Lichtausschluss wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer eingengt. Der gebildete violette Niederschlag wird über ein Membranfilter abgesaugt, mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen und im ÖV getrocknet.

**$\text{C}_{56}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_8\text{Pt}$  (1128.11)**

- Ausbeute:** 92 mg (0.082 mmol, 82 %) violetter Feststoff
- Schmp.:**  $> 250^\circ\text{C}$
- IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3400, 3320, 3280, 3200 (-OH, -NH); 3020 (=CH); 2940, 2900, 2870 (-CH); 1610 (C=O, Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1590, 1520, 1510 (C=C); 1380 (C=O, Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung); 1250, 1180 (C-O, Ether); 820 (CH-ooop, 1,4-disubstituierter Aromat).
- PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) ( $\text{MeOH} + 10 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1} \text{NH}_4\text{OAc}$ ): 1128 (30),  $\text{MH}^+$ .
- UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 423 (5.38); 519 (3.97); 557 (3.90); 596 (3.49); 653 (3.59).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 59.62, H 4.29, N 7.45; gef. C 59.29, H 4.46, N 6.79.

**6.7.2.11 ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[3,4-dihydroxyphenyl])porphyrin-O,O'}-platin(II) (117)**

86.89 mg (0.1 mmol) **82** werden in 30 ml EtOH gelöst und analog AAV 11 mit 5 ml (0.1 mmol) ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **91** bei RT 2 d unter Lichtausschluss umgesetzt, wobei sich ein violetter Niederschlag bildet. Der ausgefallene Komplex **117** wird über ein Membranfilter abgesaugt, sorgfältig mit H<sub>2</sub>O und EtOH gewaschen und im ÖV getrocknet.

**C<sub>56</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>11</sub>Pt (1176.11)**

**Ausbeute:** 78 mg (0.066 mmol, 66 %) violetter Feststoff

**Schmp.:** > 250 °C

**IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3400, 3320, 3280, 3200 (-OH, -NH); 3060 (=CH); 2940, 2920, 2880 (-CH); 1610 (C=O, Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1580, 1510, 1490 (C=C); 1370 (C=O, Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung); 1250, 1180 (C-O, Ether); 820 (CH-oop, 1,4-disubstituierter, 1,3,4-trisubstituierter Aromat).

**PI-ESIMS:** *m/z* (%) (MeOH + 1 % AcOH): 1176 (100), MH<sup>+</sup>.

**UV/Vis (DMSO):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 423 (4.88); 519 (3.86); 556 (3.67); 592 (3.57); 653 (3.38).

**Elementaranalyse:** [%] ber. C 57.19, H 4.11, N 7.15; gef. C 56.87, H 4.64, N 6.28.

**6.7.2.12 ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan[(5-{4-[1,1-bis(carboxylato)cyclobut-3-yloxy]phenyl}-10,15,20-tris[4-(*N,N,N*-trimethylammoniumchlorid)-phenyl])porphyrin-O,O'}platin(II) (118)**

Man löst analog AAV 11 52.68 mg (0.05 mmol) **85** in 30 ml EtOH und gibt 2.5 ml (0.05 mmol) ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid-Lösung **91** zu. Nach 7 d Rühren bei RT unter Lichtausschluss engt man die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer ein, filtriert den gebildeten Niederschlag über ein Membranfilter ab, wäscht sorgfältig mit H<sub>2</sub>O nach und trocknet das Produkt **118** im ÖV.

**C<sub>65</sub>H<sub>72</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>5</sub>Pt (1360.78)**



- Ausbeute:** 27 mg (0.020 mmol, 40 %) violetter Feststoff
- Schmp.:** > 250 °C
- IR (KBr):**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]: 3420, 3340, 3280, 3200 (-OH, -NH); 3020 (=CH); 2920, 2880, 2820 (-CH); 1600 (C=O, Carboxylat, antisymmetrische Valenzschwingung); 1590, 1510, 1490 (C=C); 1370 (C=O, Carboxylat, symmetrische Valenzschwingung); 1250, 1130 (C-O, Ether); 830 (CH-oop, 1,4-disubstituierter Aromat).
- PI-ESIMS:**  $m/z$  (%) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol·l<sup>-1</sup> NH<sub>4</sub>OAc): 1360 (100), MH<sup>+</sup>.
- UV/Vis (DMF):**  $\lambda_{max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 431 (5.00); 510 (3.84); 524 (3.90); 574 (4.09); 664 (3.79).
- Elementaranalyse:** [%] ber. C 57.37, H 5.33, N 9.26; gef. C 57.84, H 5.27, N 8.52.

## 7 Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war es, neuartige Porphyrinplatin(II)-Komplexe unter Berücksichtigung der Löslichkeit in biologischen Medien zu synthetisieren und sie auf ihre Wirksamkeit in Zellkulturexperimenten zu testen. Ausgehend von Carboplatin als Modellkomplex sollten Porphyrinsysteme in Carboplatin-artige Platin(II)-Komplexe eingeführt werden.

Insgesamt konnten 5 nichtporphyrinoide Carboplatin-artige Platin(II)-Komplexe und 24 Porphyrinplatin(II)-Komplexe dargestellt werden. Ihre proliferationshemmende Wirkung wurde an der J82-Zelllinie getestet. Dabei wurden die additiven und zum Teil synergistischen Effekte der zytostatischen Wirkung des Carboplatin-artigen Molekülfragments und der photo-toxischen Wirkung der Porphyrinliganden untersucht.

### 7.1 Synthese von Carboplatin-artigen Platin(II)-Komplexen

#### 7.1.1 Diamminplatin(II)-Komplexe mit nichtporphyrinoider Abgangsgruppe

Ausgehend von 1,1-Cyclobutandicarbonsäure **3** konnte durch Umwandlung ins Säurechlorid, anschließende radikalische Chlorierung und Hydrolyse das 3-Chlor-Derivat **9** der 1,1-Cyclobutandicarbonsäure **3** synthetisiert werden.

Bei der deutlich aufwändigeren Synthese der 3-Hydroxy-1,1-cyclobutandicarbonsäure **14** wurde zunächst das offenkettige 1,3-Dibrom-2-benzyloxypropan **11** dargestellt. Mit Malonsäurediethylester konnte dann im Alkalischen der Cyclobutanring gebildet werden. Nach hydrogenolytischer Abspaltung des Benzylrestes und Verseifung der Estergruppen wird die Dicarbonsäure **14** erhalten. Die Reaktion der Liganden **9** und **14** mit *cis*-Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid **2** führte zu den Diamminplatin(II)-Komplexen **89** und **90** (Abb. 99).

Die von **90** erhaltenen Kristalle wurden röntgendiffraktometrisch vermessen. Während der Carboplatin-artige Komplex **90** eine mit Carboplatin vergleichbare zytostatische Aktivität aufweist, zeigt **89** im Vergleich zu Carboplatin bei gleicher Wirkstoffkonzentration fast die doppelte Wirksamkeit.

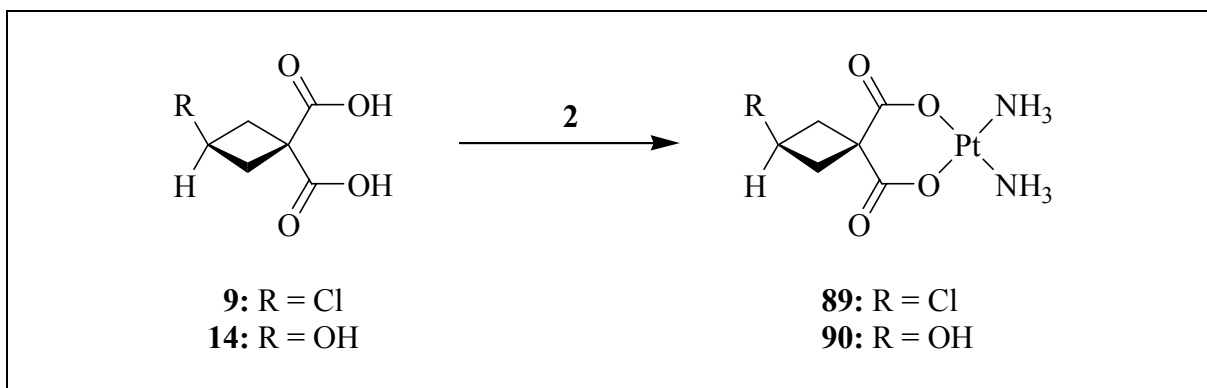


Abb. 99: Synthese der Carboplatin-artigen Komplexe **89** und **90**.

Eine mit Hilfe der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie durchgeführte Stabilitätsuntersuchung von **89** mit Carboplatin als Referenz lieferte einen ersten Hinweis auf die pharmakologische Aktivität. Dabei zeigte sich, dass in physiologischer Kochsalzlösung **89** wesentlich sensitiver gegenüber Hydrolyse ist als Carboplatin. So erfolgte der Abbau zu Cisplatin und weiteren Hydrolyseprodukten bei **89** deutlich schneller als bei Carboplatin.

### 7.1.2 Diamminplatin(II)-Komplexe mit nichtporphyrinoider Abgangsgruppe

In Analogie zu den oben beschriebenen Komplexen **89** und **90** wurden die Liganden **9** und **14** sowie 1,1-Cyclobutandicarbonsäure mit ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid **91** umgesetzt.

Die resultierenden Diamminplatin(II)-Komplexe **92** bis **94** zeigten in den Zellkulturexperimenten eine sehr gute zytostatische Aktivität, die stets diejenige der analogen Diamminplatin(II)-Komplexe deutlich übertraf (Abb. 100).

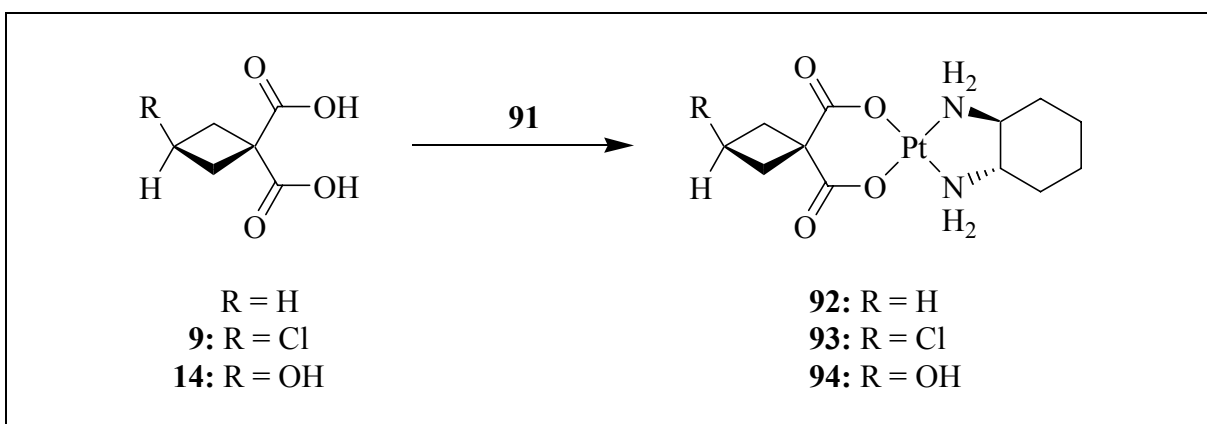


Abb. 100: Synthese der Carboplatin-artigen Komplexe **92-94**.

## 7.2 Synthese von Photosensibilisatoren der 2. Generation

### 7.2.1 Diamminplatin(II)-Komplexe mit porphyrinoiden Abgangsgruppen

Die unsymmetrisch substituierten Tetraaryldicarbonsäuren **69** bis **75**, die durch mehrstufige Synthesen zugänglich sind, wurden mit *cis*-Diammin(diaqua)platin(II)-dihydroxid **2** umgesetzt. Die resultierenden Diamminplatin(II)-Komplexe **95** bis **101** zeigten insbesondere in höheren Wirkstoffkonzentrationen eine ausgeprägte Additivität zytostatischer und photodynamischer Effekte (Abb. 101). In einer Konzentration von  $10^{-5}$  M wurde eine zytozide Wirkung beobachtet.

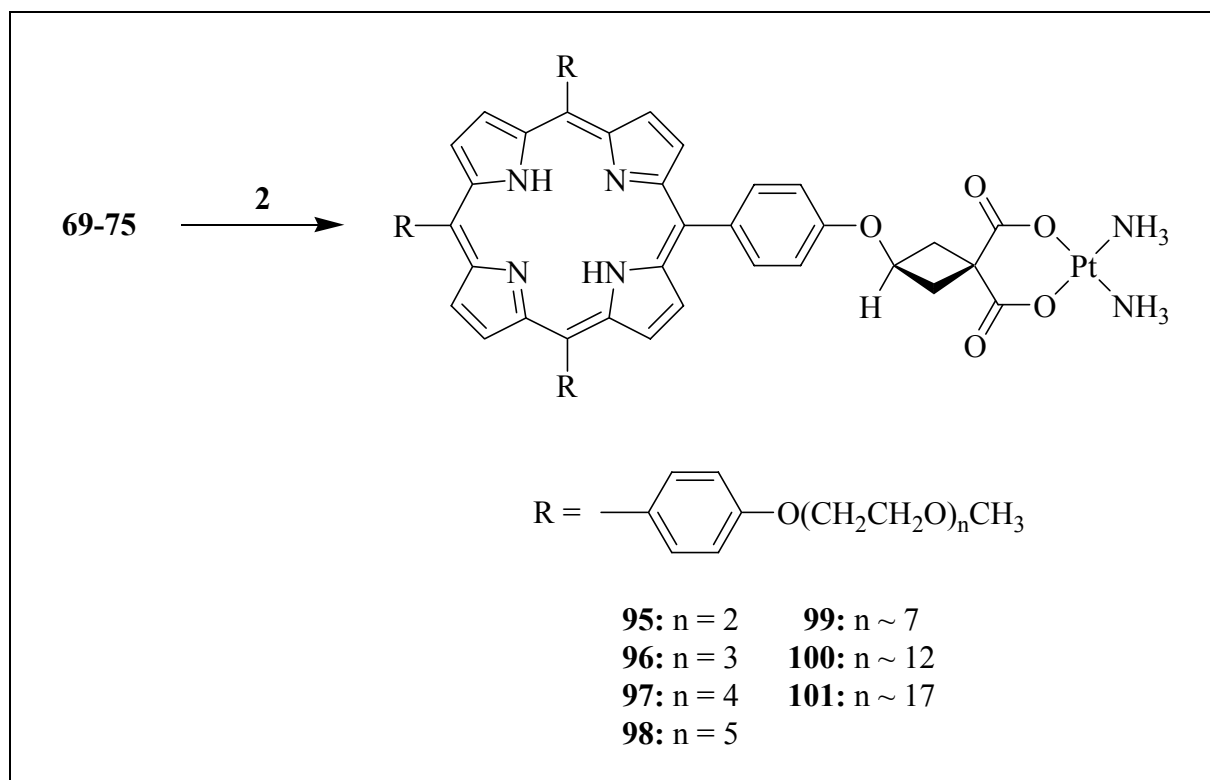


Abb. 101: Synthese der Diammintetraarylporphyrinplatin(II)-Komplexe **95-101**.

In analoger Weise wurden die Porphyrinliganden **76** und **77** mit aktiviertem Cisplatin **2** umgesetzt, wobei die Diamminplatin(II)-Komplexe **102** und **103** erhalten werden konnten (Abb. 102). In Zellkulturexperimenten konnte bei **102** und **103** eine starke Dunkeltoxizität festgestellt werden, während eine merkliche phototoxische Wirkung nur in hohen Konzentrationen auftrat.

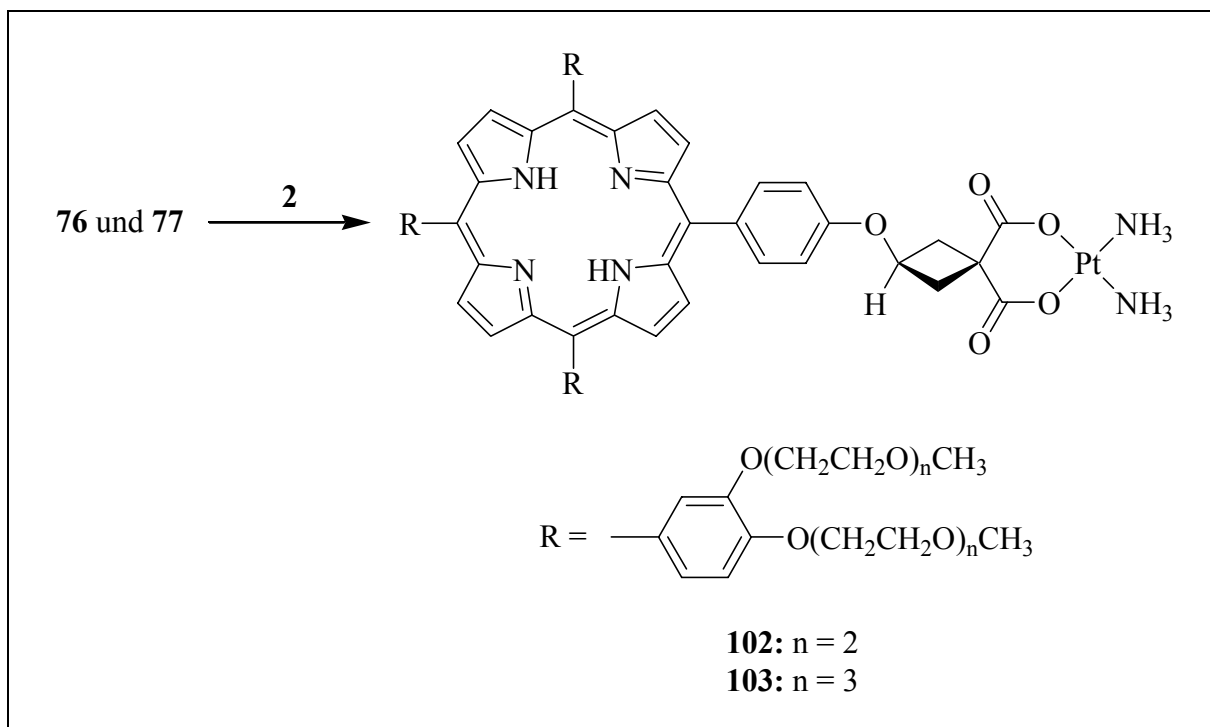


Abb. 102: Synthese der Diammintetraarylporphyrinplatin(II)-Komplexe **102** und **103**.

Um den Einfluss der Polyether-Seitenketten auf das Löslichkeitsverhalten und die pharmakologische Wirkung zu bestimmen, wurden die Porphyrindicarbonsäuren **81** und **82** mit Hydroxylgruppen als Substituenten synthetisiert und mit aktiviertem Cisplatin **2** komplexiert. Die Löslichkeit der resultierenden Diamminplatin(II)-Komplexe **104** und **105** (Abb. 103) im Zellkulturmedium war erwartungsgemäß schlechter als bei den Komplexe **95** bis **103**.

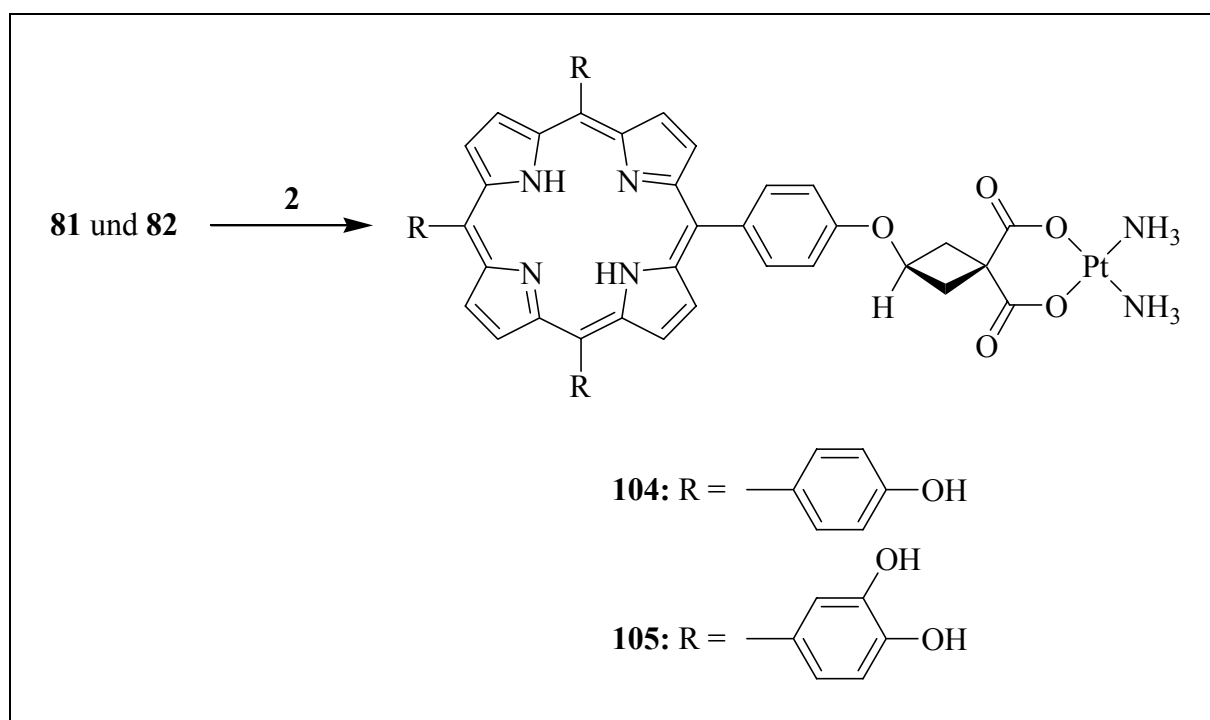


Abb. 103: Synthese der Diammintetraarylporphyrinplatin(II)-Komplexe **104** und **105**.



## 7.2.2 Diaminplatin(II)-Komplexe mit porphyrinoiden Abgangsgruppen

Durch Umsetzung der Porphyrinliganden **69** bis **75** mit ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan-(diaqua)platin(II)-dihydroxid **91** wurden die Diaminplatin(II)-Komplexe **107** bis **113** synthetisiert (Abb. 105). Verglichen mit den analogen Diamminplatin(II)-Komplexen zeigten die Komplexe **107** bis **113** eine stärkere zytostatische Wirkung, wobei sogar die Aktivität von Cisplatin deutlich übertroffen wurde. Bei Bestrahlung konnte der proliferationshemmende Effekt noch gesteigert werden. Anhand der vielversprechenden Verbindung **107** wurde exemplarisch untersucht, inwieweit synergistische oder zumindest additive Effekte auftraten. Durch systematische Zellkulturuntersuchungen ließ sich ein ausgeprägter additiver Effekt aus zytostatischer Wirkung des Carboplatin-artigen Molekülfragments und der phototoxischen Wirkung des Porphyrinliganden nachweisen, der auch als schwacher synergistischer Effekt interpretiert werden kann.

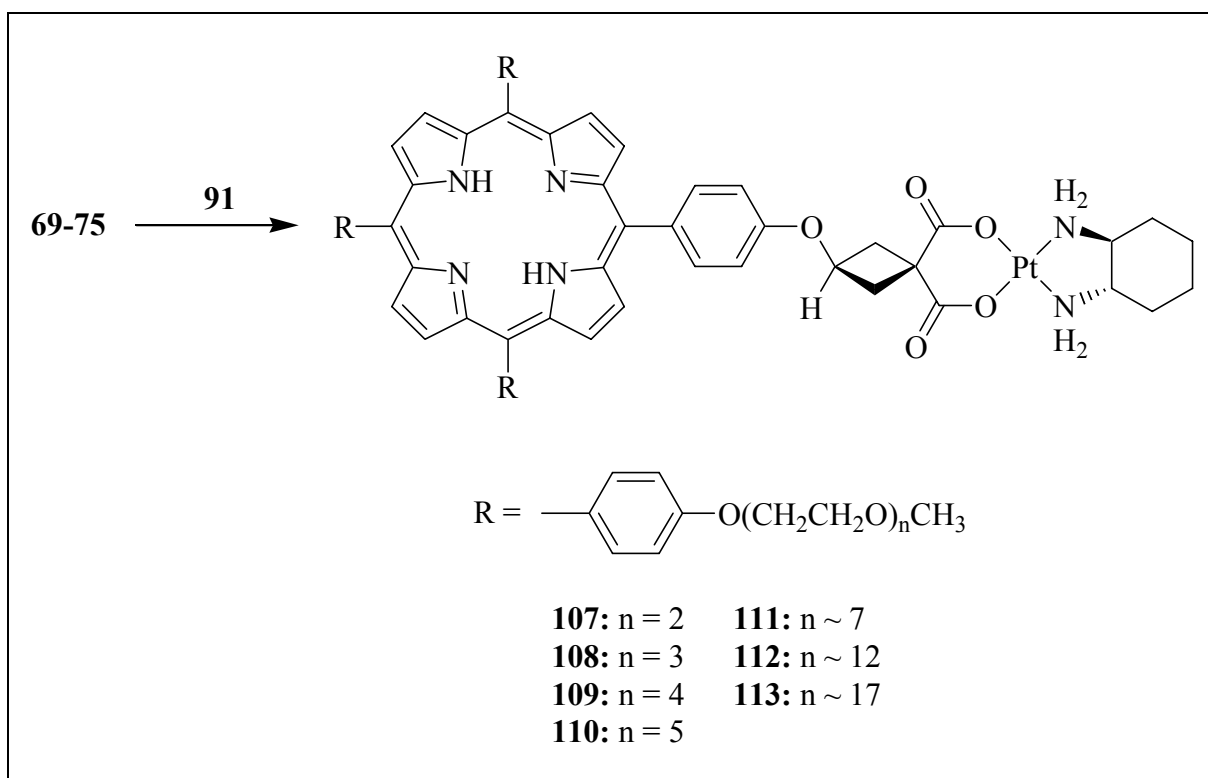


Abb. 105: Synthese der Diamintetraarylporphyrinplatin(II)-Komplexe **107-113**.

Analog wurden auch die Porphyrindicarbonsäuren **76** und **77** mit ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid **91** komplexiert. Die Tetraarylporphyrinplatin(II)-Komplexe **114** und **115** (Abb. 106) zeigten eine ähnlich gute proliferationshemmende Wirkung wie die Diaminplatin(II)-Komplexe **107** bis **113**, sowohl mit als auch ohne Bestrahlung. Insbesondere bei **114** konnte ein ausgeprägter photodynamischer Effekt beobachtet werden.

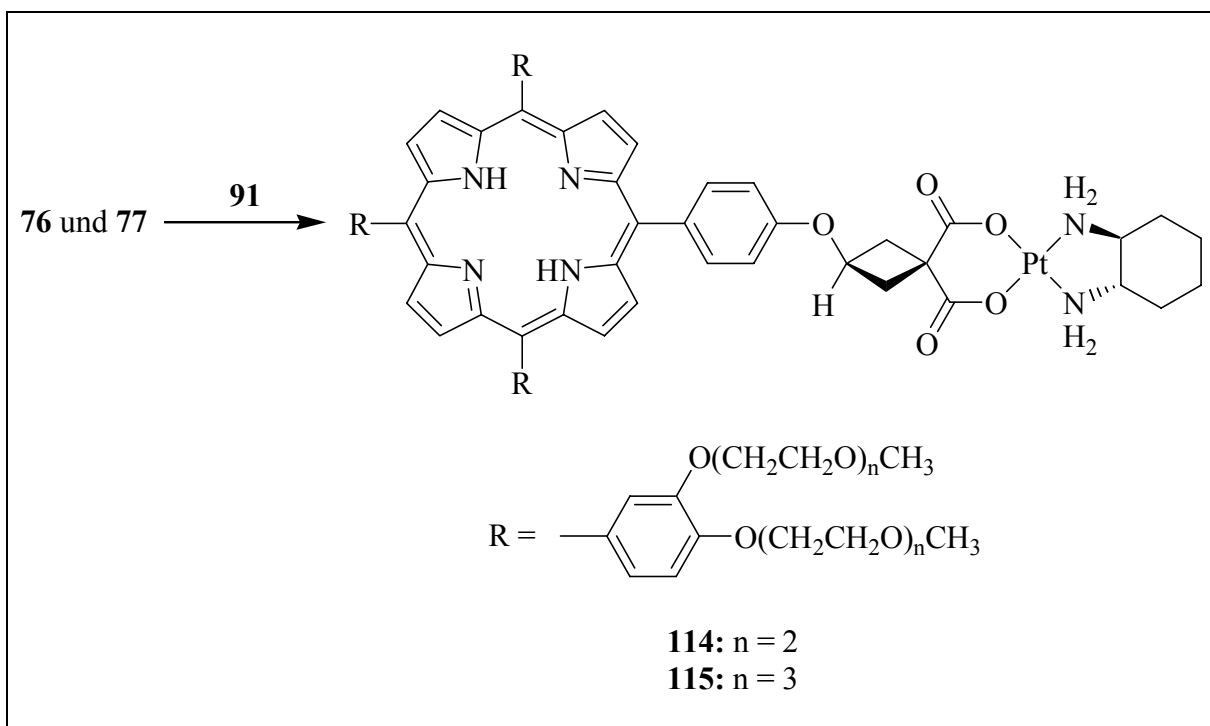


Abb. 106: Synthese der Diamintetraarylporphyrinplatin(II)-Komplexe **114** und **115**.



Durch Umsetzung der Porphyrindicarbonsäuren **81** und **82** mit ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid **91** konnten die Diaminplatin(II)-Komplexe **116** und **117** erhalten werden (Abb. 107). Die zytostatische Aktivität von Cisplatin im Dunkelexperiment wurde durch den Komplex **116** deutlich übertroffen, während die photodynamische Wirkung nur sehr schwach ausfiel.

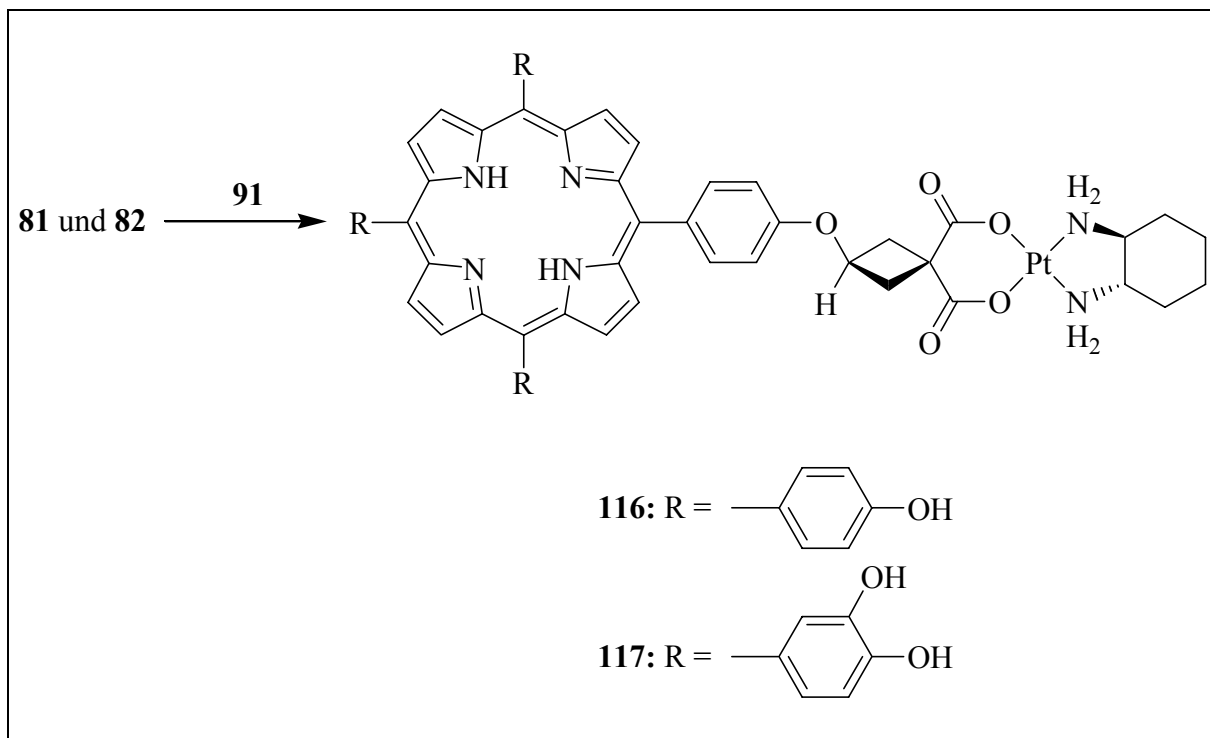


Abb. 107: Synthese der Diamintetraarylporphyrinplatin(II)-Komplexe **116** und **117**.

In Abbildung 108 ist der Diaminplatin(II)-Komplex **118** dargestellt, der durch Umsetzung von ( $\pm$ )-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan(diaqua)platin(II)-dihydroxid **91** mit der Porphyrindicarbonsäure **85** synthetisiert werden konnte. Ähnlich wie beim Diamminplatin(II)-Komplex **106** ist bei **118** der zytostatische Effekt stark ausgeprägt. Eine deutliche phototoxische Wirkung konnte nur in der Konzentration 1  $\mu$ M festgestellt werden.

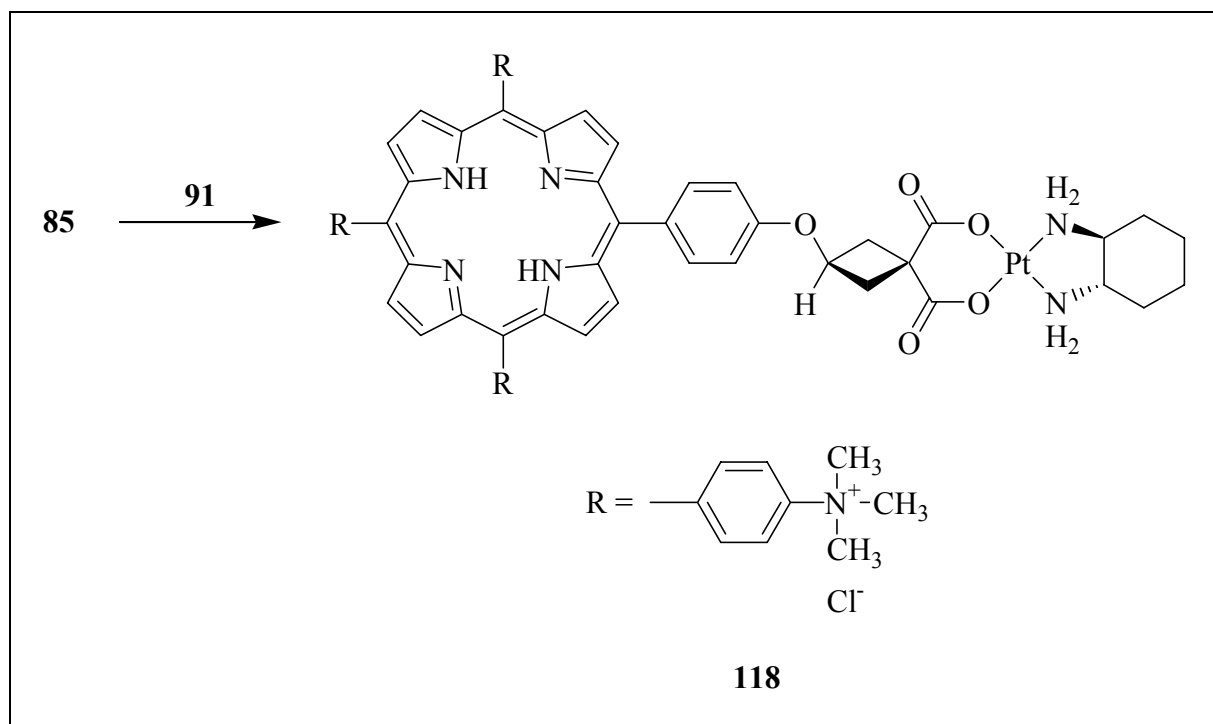


Abb. 108: Darstellung des Diamintetraarylporphyrinplatin(II)-Komplexes **118**.

## 8 Anhang

### 8.1 Kristallographische Daten

Die Röntgenstrukturanalyse wurde mit einem STOE-IPDS-Diffraktometer durchgeführt. Es wurden Mo-K $\alpha$ -Strahlung und ein Graphit-Monochromator verwendet. Datenkollektion, Zellberechnungen und Datenreduktion erfolgten mit dem Computerprogramm STOE (1998).<sup>[198]</sup> Die Struktur wurde mit den Programmen SIR-97 (ALTOMARE, 1993)<sup>[199]</sup> und SHELXL-97 (SHELDRICK, 1997)<sup>[200]</sup> gelöst.

#### 8.1.1 Kristallstrukturdaten von 90

Summenformel	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Pt
Molmasse [g·mol <sup>-1</sup> ]	387.25
Farbe und Habitus der Kristalle	farblose, transparente Plättchen
Größe [mm × mm × mm]	0.47 × 0.14 × 0.05
Kristallsystem, Raumgruppe	hexagonal, P 6 <sub>5</sub>
Gitterkonstanten a, b, c [Å]	13.9539(10), 13.9539(10), 9.4556(8)
$\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ [°]	90, 90, 120
Messtemperatur [K]	173(1)
Wellenlänge [Å]	0.71073 (Mo-K $\alpha$ )
Zellformeleinheiten Z	6
Zellvolumen [Å <sup>3</sup> ]	1594.5(2)
Berechnete Dichte d <sub>ber</sub> [g·cm <sup>-3</sup> ]	2.420
Absorptionskoeffizient $\mu$ [mm <sup>-1</sup> ]	13.20
F(000)	1080
Messbereich [°]	2.74 < $\theta$ < 25.80
Anzahl der gemessenen Reflexe	11040, 2027 unabhängig
Anzahl der Reflexe mit I > 2 $\sigma$ <sub>I</sub>	1919
Restelektronendichte [e·Å <sup>-3</sup> ]	min. -0.420, max. 1.049
R <sub>1</sub> [I > 2 $\sigma$ <sub>I</sub> ], wR <sub>2</sub> [I > 2 $\sigma$ <sub>I</sub> ]	0.0233, 0.0560

### 8.1.2 Kristallstrukturdaten von 94

Summenformel	$2 \text{ C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{Pt} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Molmasse [ $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ ]	970.81
Farbe und Habitus der Kristalle	farblose, transparente Plättchen
Größe [ $\text{mm} \times \text{mm} \times \text{mm}$ ]	$0.44 \times 0.08 \times 0.06$
Kristallsystem, Raumgruppe	triklin, $P \bar{1}$
Gitterkonstanten a, b, c [ $\text{\AA}$ ]	11.6676(17), 11.9773(16), 13.1699(17)
$\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ [ $^\circ$ ]	98.167(16), 103.029(16), 118.268(14)
Messtemperatur [K]	173(1)
Wellenlänge [ $\text{\AA}$ ]	0.71073 (Mo- $\text{K}_\alpha$ )
Zellformeleinheiten Z	2
Zellvolumen [ $\text{\AA}^3$ ]	1511.4(5)
Berechnete Dichte $d_{\text{ber}}$ [ $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ ]	2.129
Absorptionskoeffizient $\mu$ [ $\text{mm}^{-1}$ ]	9.312
F(000)	932
Messbereich [ $^\circ$ ]	$2.20 < \theta < 25.74$
Anzahl der gemessenen Reflexe	14866, 5356 unabhängig
Anzahl der Reflexe mit $I > 4\sigma_I$	4403
Restelektronendichte [ $\text{e} \cdot \text{\AA}^{-3}$ ]	min. -0.813, max. 1.539
$R_1$ [ $I > 2\sigma_I$ ], $wR_2$ [ $I > 2\sigma_I$ ]	0.0259, 0.0624

## 8.2 Pharmakologische Testung

Im Folgenden findet sich eine optische Aufbereitung der Ergebnisse des in Kapitel 5.3.7 beschriebenen Screenings. Die T/C-Werte der Tabellen 4 bis 9 sind in den Abbildungen 109 bis 116 für die getesteten Konzentrationen  $5 \cdot 10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $5 \cdot 10^{-6}$  und  $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$  dargestellt.

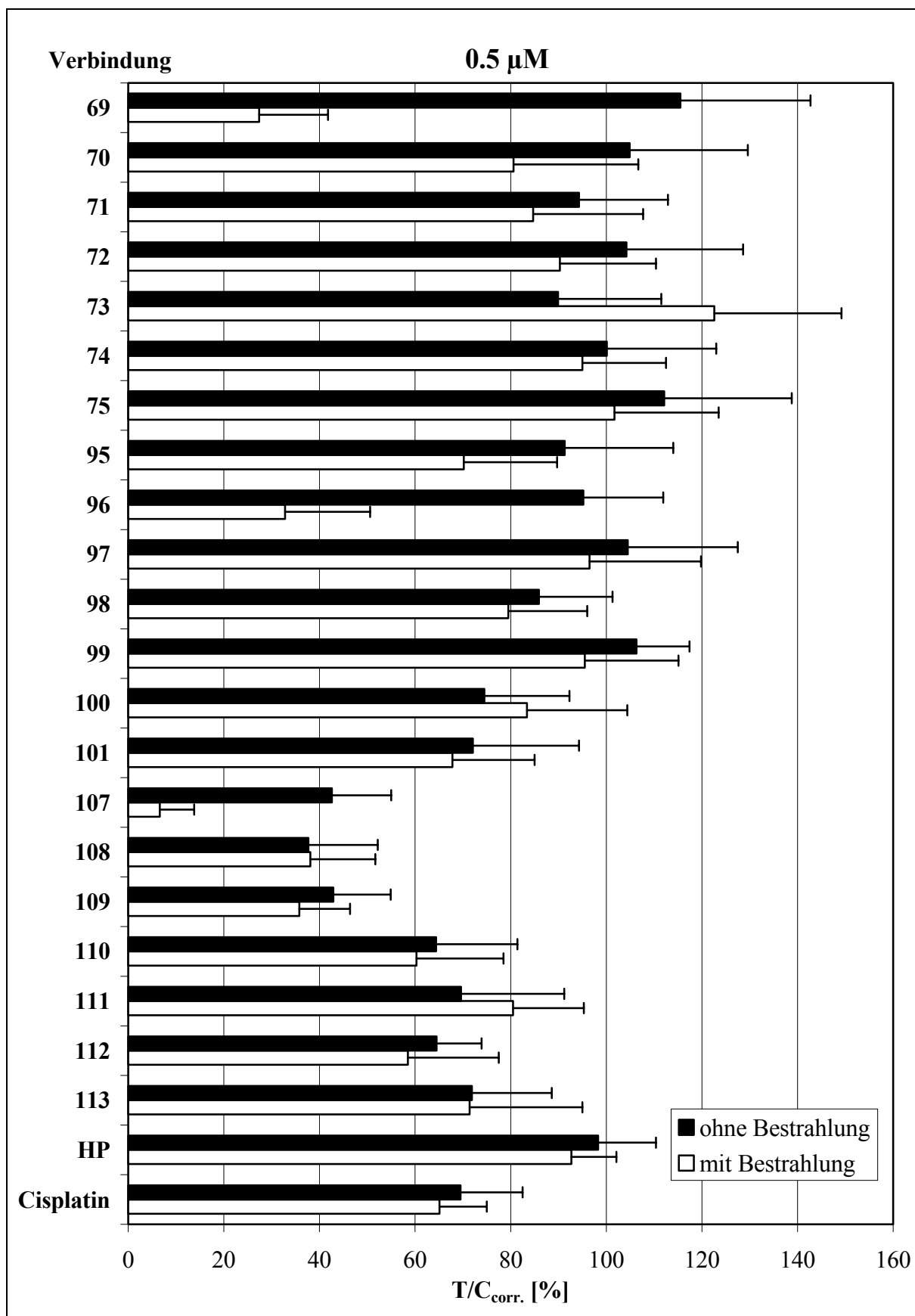


Abb. 109: Testergebnisse für die Diamminplatin(II)-Komplexe **95-101** und die Diamminplatin(II)-Komplexe **107-113** im Vergleich mit den entsprechenden Porphyrinliganden **69-75** in der Konzentration **0.5  $\mu$ M**.

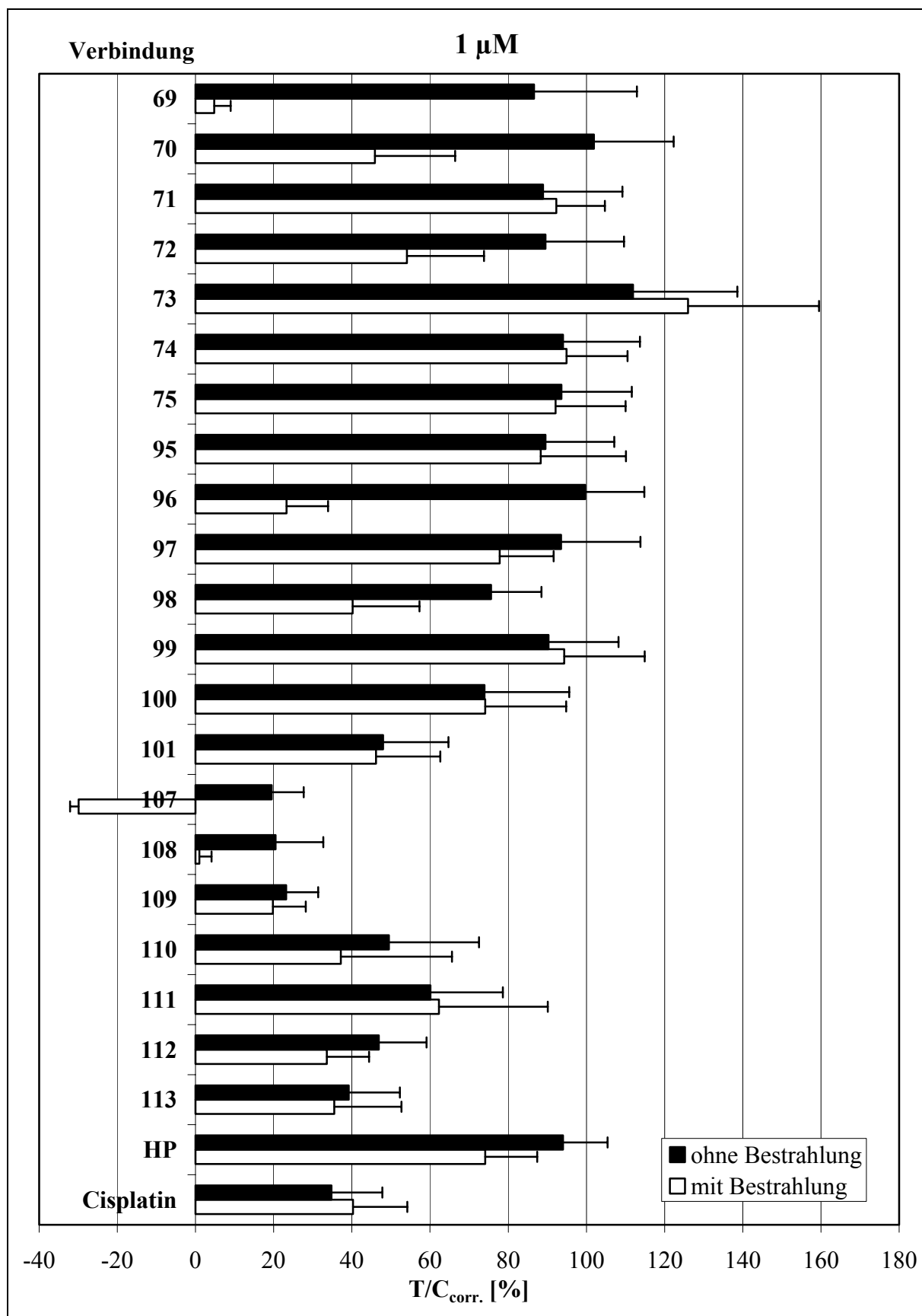


Abb. 110: Testergebnisse für die Diamminplatin(II)-Komplexe **95-101** und die Diamminplatin(II)-Komplexe **107-113** im Vergleich mit den entsprechenden Porphyrinliganden **69-75** in der Konzentration 1  $\mu$ M.

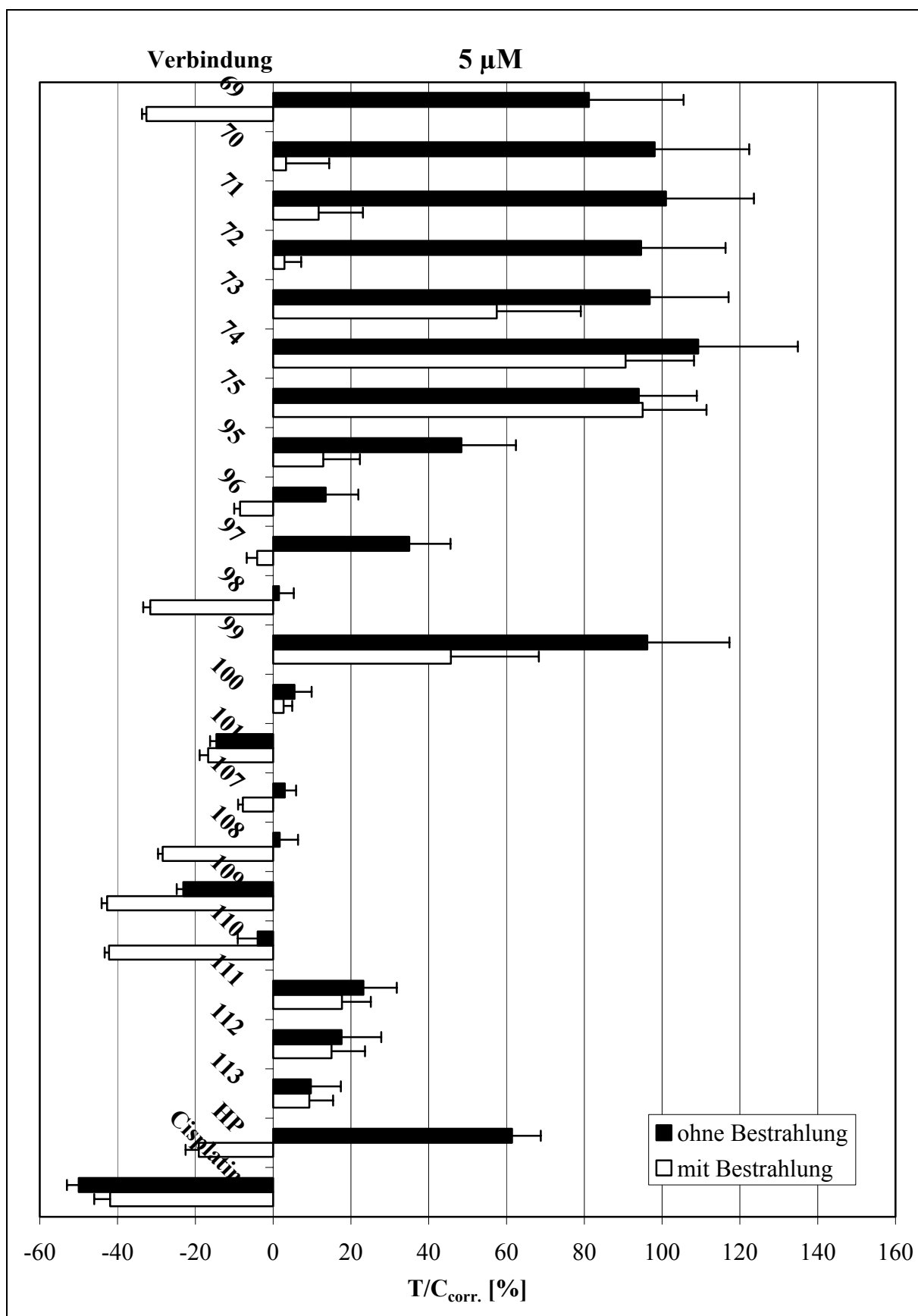


Abb. 111: Testergebnisse für die Diamminplatin(II)-Komplexe **95-101** und die Diamminplatin(II)-Komplexe **107-113** im Vergleich mit den entsprechenden Porphyrinliganden **69-75** in der Konzentration 5  $\mu$ M.

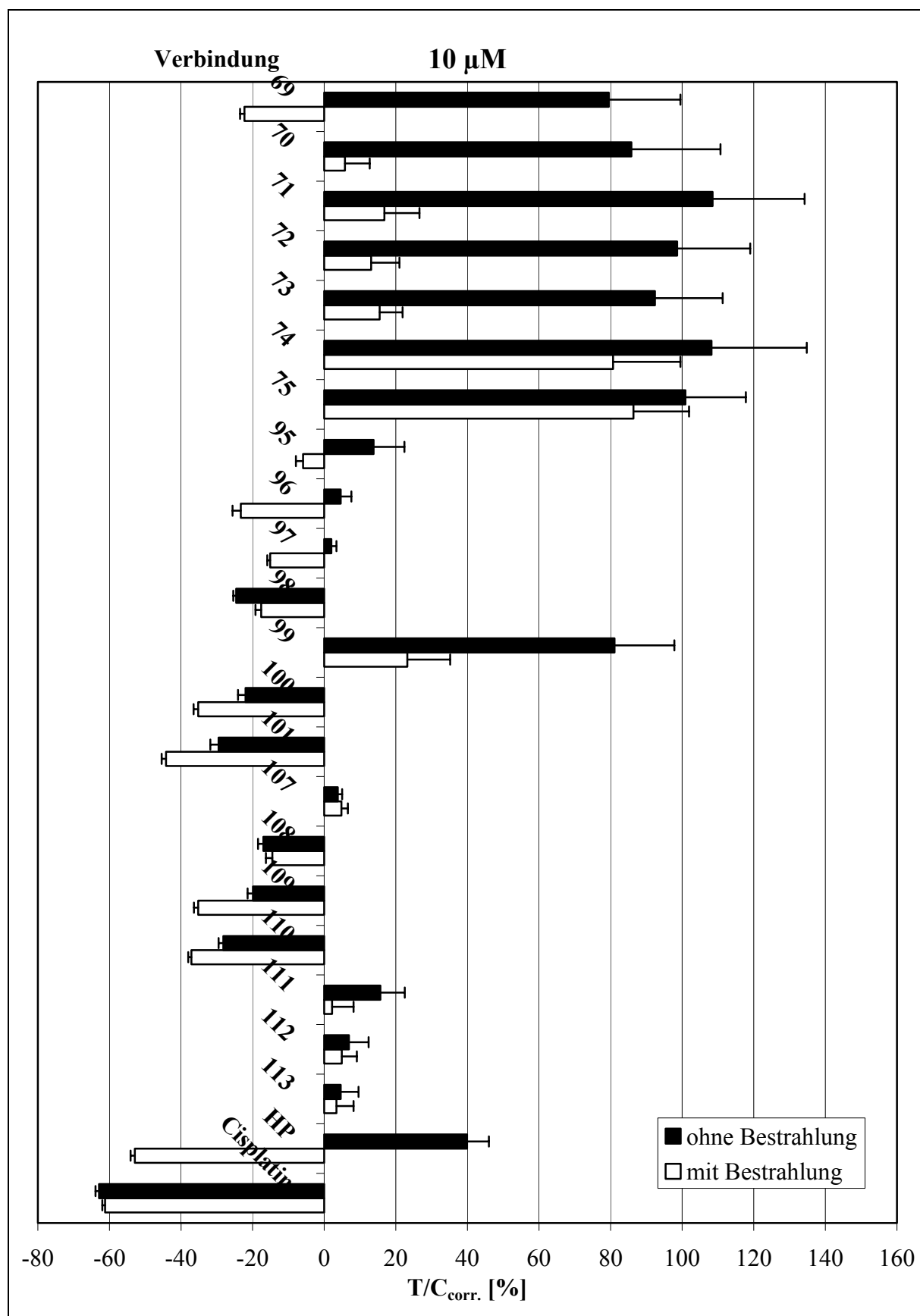


Abb. 112: Testergebnisse für die Diamminplatin(II)-Komplexe 95-101 und die Diamminplatin(II)-Komplexe 107-113 im Vergleich mit den entsprechenden Porphyrinliganden 69-75 in der Konzentration 10  $\mu$ M.



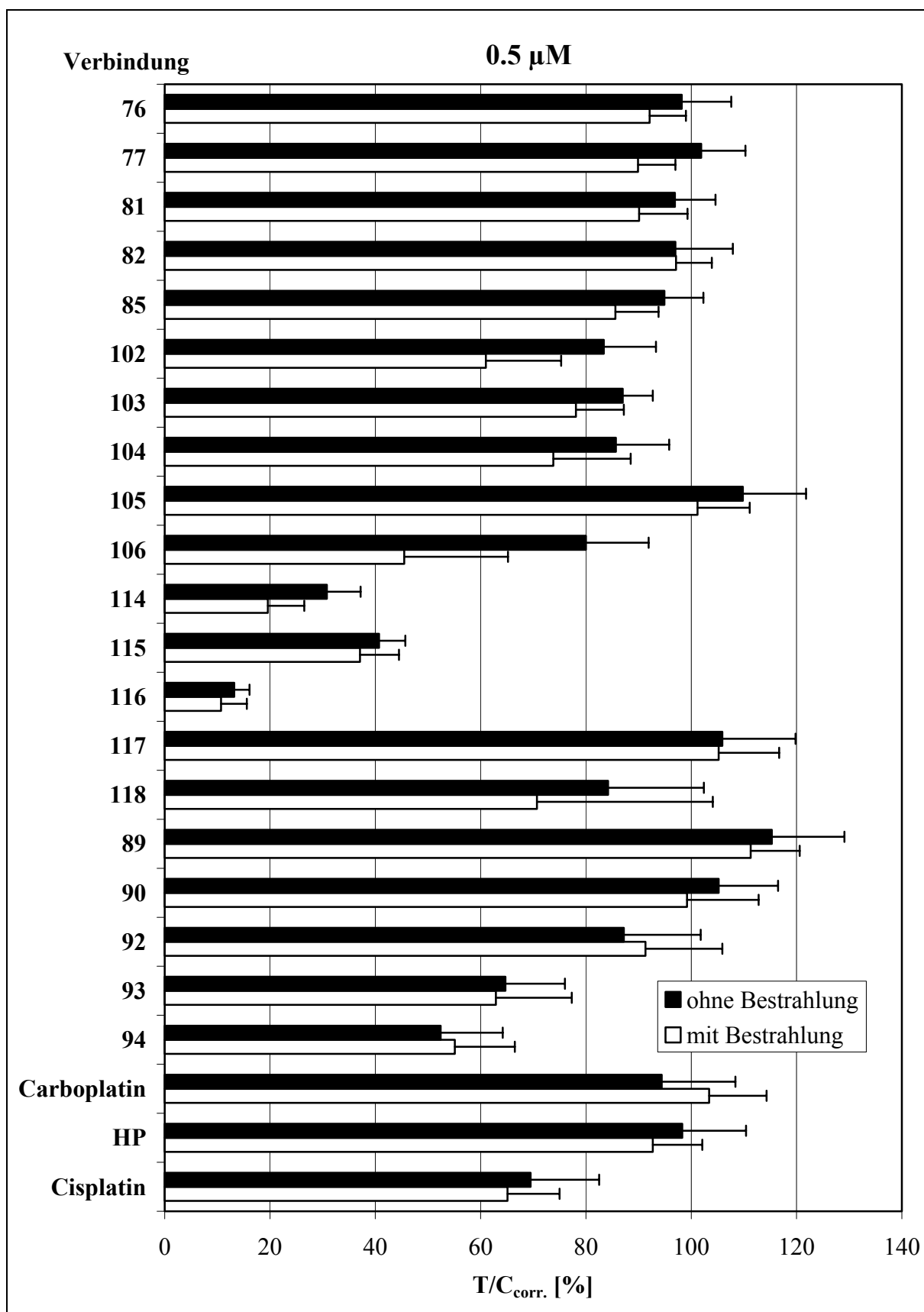


Abb. 113: Testergebnisse für die Diamminplatin(II)-Komplexe **102-106** und die Diaminplatin(II)-Komplexe **114-118** im Vergleich mit den entsprechenden Porphyrinliganden **76, 77, 81, 82** und **85** sowie der Carboplatin-artigen Komplexe **89, 90** und **92-94** in der Konzentration **0.5  $\mu$ M**.

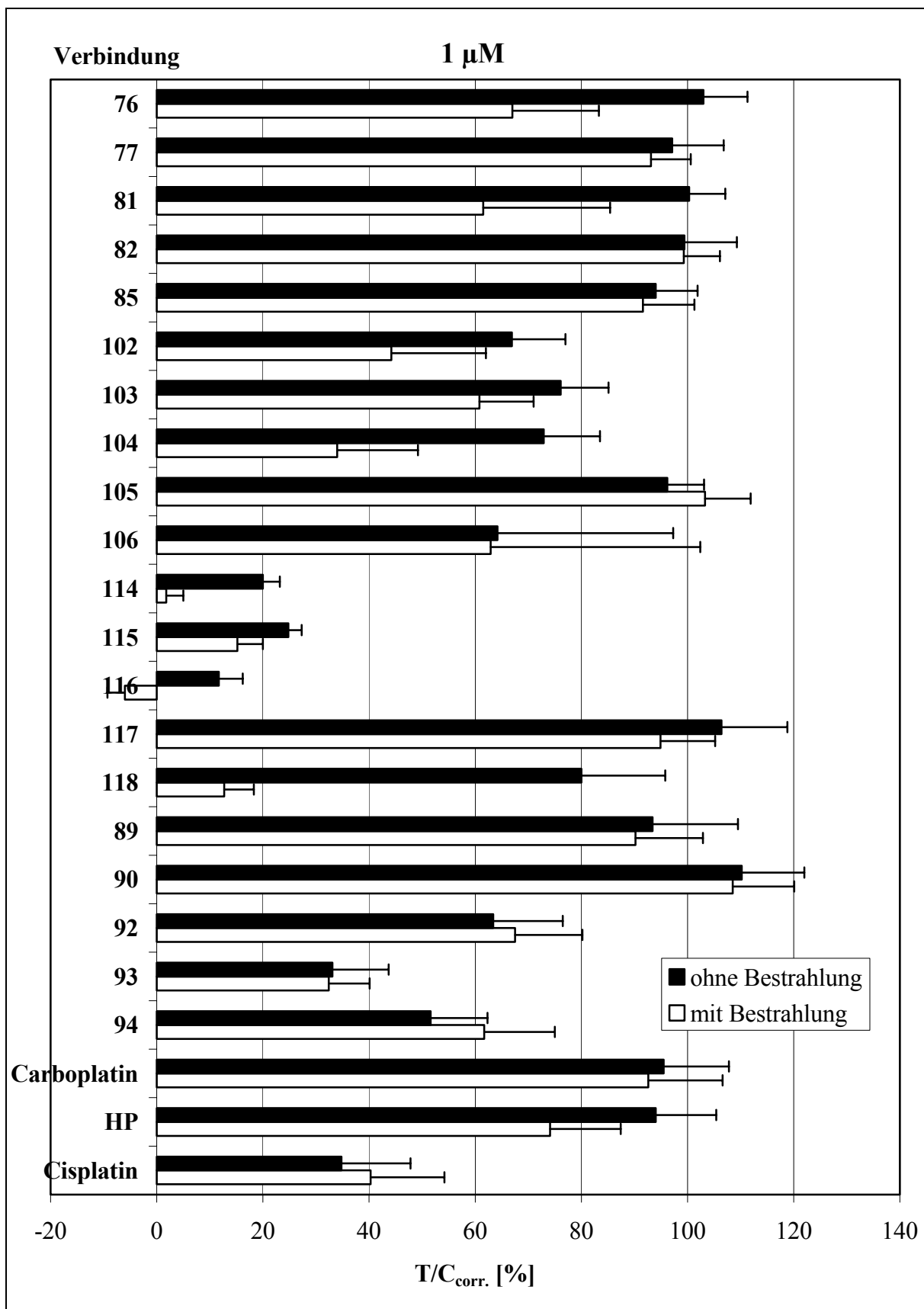


Abb. 114: Testergebnisse für die Diamminplatin(II)-Komplexe **102-106** und die Diamminplatin(II)-Komplexe **114-118** im Vergleich mit den entsprechenden Porphyrinliganden **76, 77, 81, 82** und **85** sowie der Carboplatin-artigen Komplexe **89, 90** und **92-94** in der Konzentration **1  $\mu$ M**.

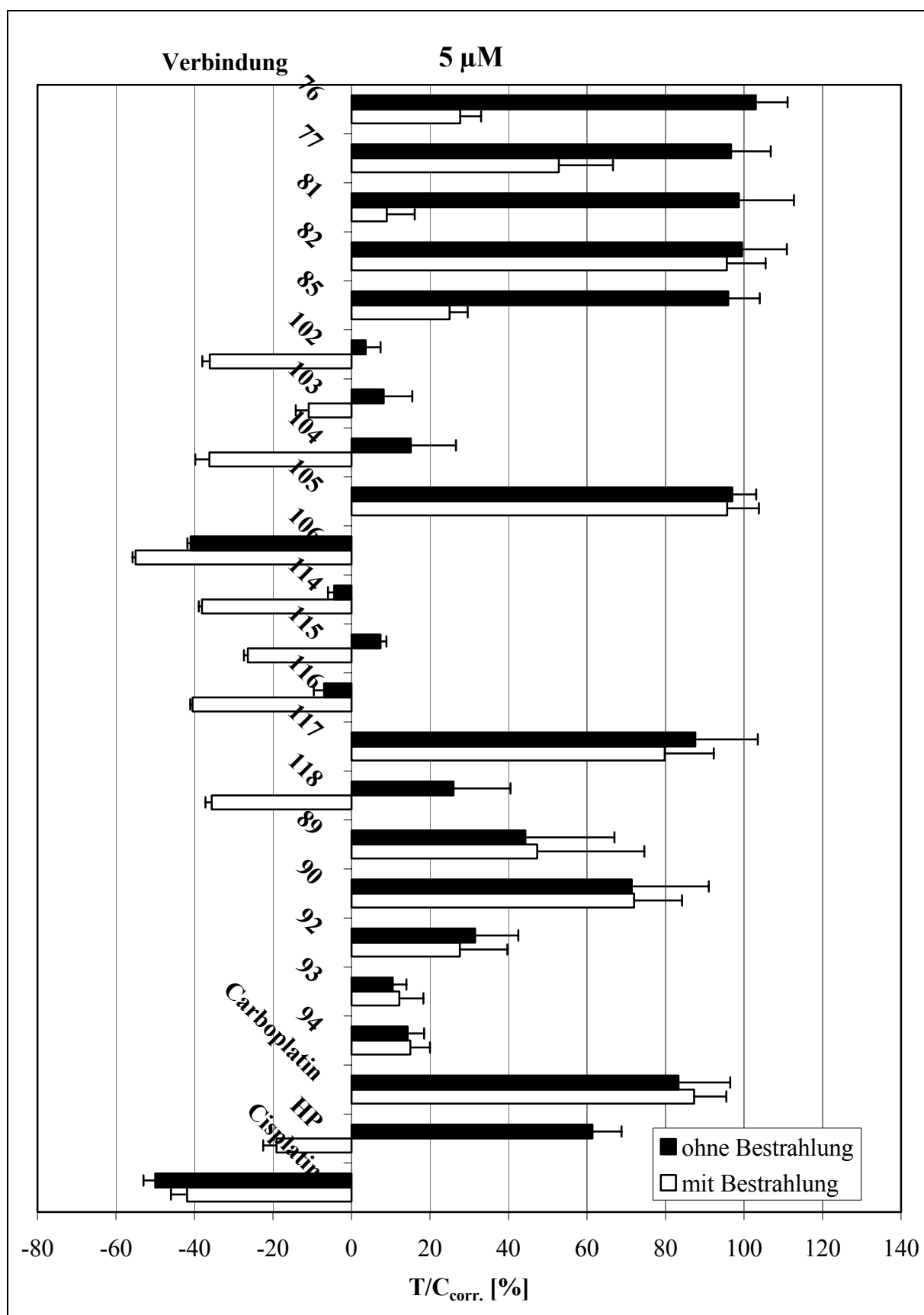


Abb. 115: Testergebnisse für die Diamminplatin(II)-Komplexe **102-106** und die Diaminplatin(II)-Komplexe **114-118** im Vergleich mit den entsprechenden Porphyrinliganden **76, 77, 81, 82** und **85** sowie der Carboplatin-artigen Komplexe **89, 90** und **92-94** in der Konzentration **5  $\mu$ M**.

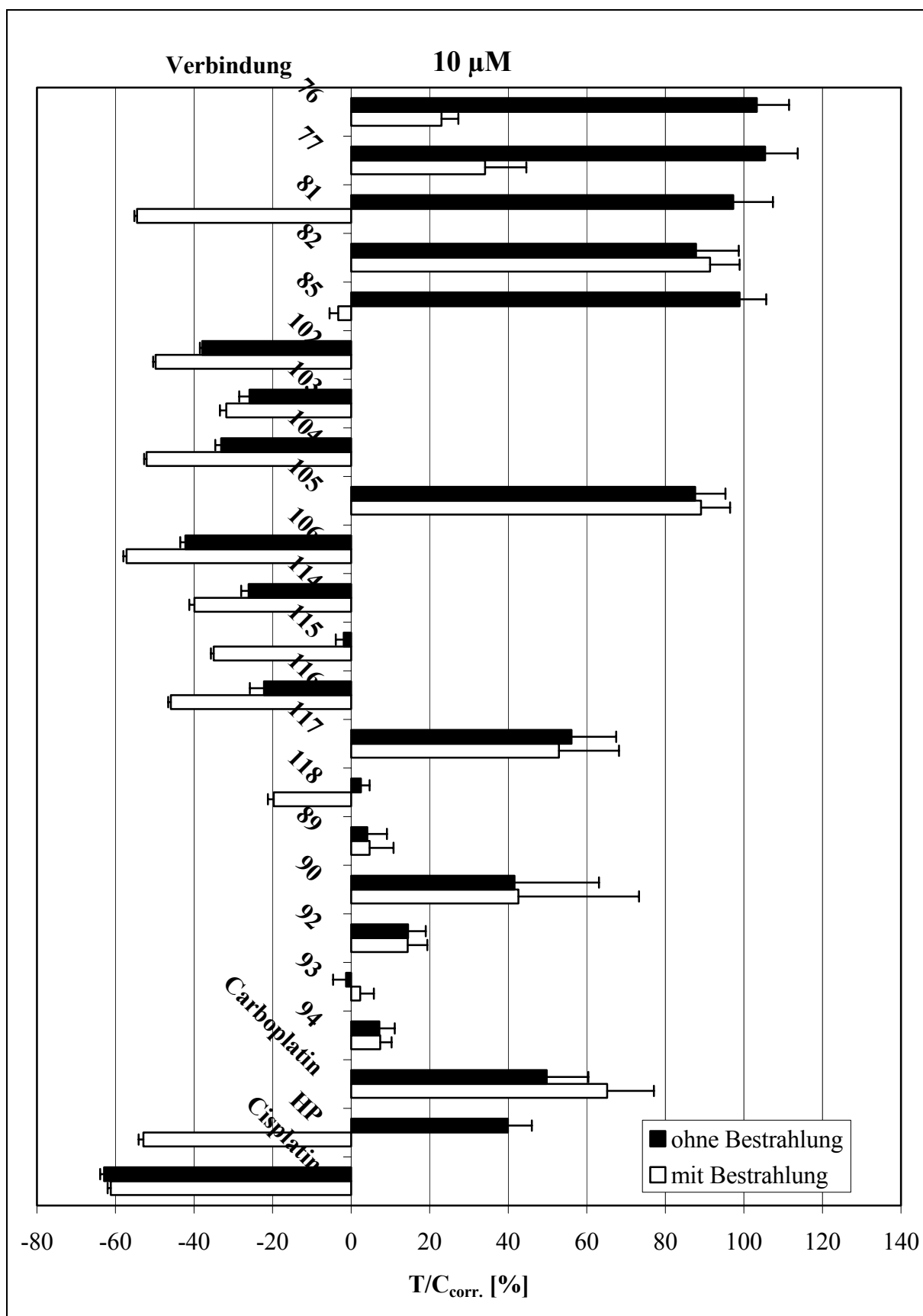


Abb. 116: Testergebnisse für die Diamminplatin(II)-Komplexe **102-106** und die Diamminplatin(II)-Komplexe **114-118** im Vergleich mit den entsprechenden Porphyrinliganden **76, 77, 81, 82** und **85** sowie der Carboplatin-artigen Komplexe **89, 90** und **92-94** in der Konzentration 10  $\mu$ M.

## 9 Literaturverzeichnis

- [1] *Psyhyrembel Klinisches Wörterbuch*, 257., neu bearb. Aufl., de Gruyter, Berlin, New York, **1994**.
- [2] *Römpp Chemie Lexikon*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1995**.
- [3] C. Wagener, *Einführung in die molekulare Onkologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1996**.
- [4] N. Becker, R. Frentzel-Beyme, G. Wagner, *Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland*, Springer-Verlag, Berlin, **1989**.
- [5] H. Varmus, R. A. Weinberg, *Gene und Krebs (Biologische Wurzeln der Tumorentstehung)*, Spektrum, Akad. Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, **1994**.
- [6] H. Greim, E. Deml, *Toxikologie*, VCH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, **1996**.
- [7] D. J. Leffell, D. E. Brash, *Spektrum der Wissenschaft* **1997**, Juni, 74.
- [8] a) E.-M. de Villiers in *Krebsforschung heute (Berichte aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum)* (Hrsg.: Deutsches Krebsforschungszentrum), Steinkopff, Darmstadt, **1995**, S. 142-145; b) C. K. Rakotomahanina, C. Lamberts, C. H. Schröder, *ibid.*, **1995**, S. 146-148.
- [9] H. Greim, E. Deml, *Toxikologie*, VCH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, **1996**, S. 135-160.
- [10] *Roche Lexikon Medizin*, 4. Aufl., Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, **1998**.
- [11] *Krebsforschung heute (Berichte aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum)* (Hrsg.: Deutsches Krebsforschungszentrum), Steinkopff, Darmstadt, **1995**.
- [12] D. L. Davis, H. L. Bradlow, *Spektrum der Wissenschaft* **1995**, Dezember, 38.
- [13] a) D. M. Prescott, A. S. Flexer, *Krebs (Fehlsteuerung von Zellen, Ursachen und Konsequenzen)*, Spektrum-der-Wissenschaft-Verlagsgesellschaft, Heidelberg, **1990**; b) D. Trichopoulos, F. P. Li, D. J. Hunter in *Spektrum der Wissenschaft Spezial: Krebsmedizin* (Hrsg.: A. Kunkel), Spektrum-der-Wissenschaft-Verlagsgesellschaft, Heidelberg, **1996**, S. 25-34.

- [14] *Krebs – Tumore, Zellen, Gene* (Hrsg.: V. Schirmacher), Spektrum-der-Wissenschaft-Verlagsgesellschaft, Heidelberg, **1990**.
- [15] <http://www.berliner-morgenpost.de/archiv2000/000321/politik/story44349.html>.
- [16] *Daten des Gesundheitswesens* (Hrsg.: Der Bundesminister für Gesundheit), Nomos Verl.-Ges., Baden-Baden, **1999**, S. 122-123, 170-180.
- [17] E. Günther, J. Engel, *Pharmazeutische Zeitung*, **1993**, 23, 9.
- [18] N. Becker, J. Wahrendorf, *Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland*, 3., neubearb. Aufl., Springer-Verlag, Berlin, **1998**.
- [19] [http://www.dkfz-heidelberg.de/epi/Home\\_d/Programm/AG/Praevent/Krebshom/main/deutsch/rechts/main5.htm](http://www.dkfz-heidelberg.de/epi/Home_d/Programm/AG/Praevent/Krebshom/main/deutsch/rechts/main5.htm).
- [20] T. Beardsley, *Spektrum der Wissenschaft*, **1994**, März, 46.
- [21] V. T. DeVita, jr., S. Hellman, S. A. Rosenberg (Hrsg.), *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Oxford University Press, **1993**.
- [22] a) B. Echtenacher, D. N. Männel, *Blick in die Wissenschaft*, Forschungsmagazin der Universität Regensburg, Universitätsverlag, Regensburg, **1993**, Heft 3, 34; b) W. Lorenz in *Krebsforschung heute (Berichte aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum)* (Hrsg.: Deutsches Krebsforschungszentrum), Steinkopff, Darmstadt, **1995**, S. 106-109; c) U. Linz, *Spektrum der Wissenschaft* **1996**, Juni, 70; d) R. M. Blaese, *ibid.* **1997**, Dezember, 48; e) H. Bayley, *ibid.* **1997**, Dezember, 74; f) S. Hellman, E. E. Vokes in *Spektrum der Wissenschaft Spezial: Krebsmedizin* (Hrsg.: A. Kunkel), Spektrum-der-Wissenschaft-Verlagsgesellschaft, Heidelberg, **1996**, S. 59-65; g) K. Antmann, *ibid.* **1996**, S. 65-67; h) L. J. Old, *ibid.* **1996**, S. 77-84; i) A. Oliff, J. B. Gibbs, F. McCormick, *ibid.* **1996**, S. 85-91; j) J. Folkmann, *ibid.* **1996**, S. 91-96.
- [23] E. Oberdisse, E. Hackenthal, K. Kuschinsky (Hrsg.), *Pharmakologie und Toxikologie*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, **1997**, S. 35.
- [24] H. Auterhoff, J. Knabe, H.-D. Höltje, *Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie*, Wissenschaftliche Verlags mbH, Stuttgart, **1999**.
- [25] a) R. B. Silverman, *Medizinische Chemie*, VCH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, **1994**; b) A. Gringauz, *Introduction to Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, **1997**, S. 39-139.

- [26] I. H. Stockley, *Drug Interactions*, Fourth Edition, The Pharmaceutical Press, London, **1996**, S. 480-516.
- [27] a) K. C. Nicolaou, R. K. Guy, P. Potier, *Spektrum der Wissenschaft* **1996**, August, 76; b) S. Blechert, *Chem. unserer Zeit* **1994**, 28, 66; c) J. Rohr, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1995**, 43, 163; d) A. Safavy, K. P. Raisch, M. B. Khazaeli, D. J. Buchsbaum, J. A. Bonner, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 4919.
- [28] a) K. C. Nicolaou, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2247; b) K. C. Nicolaou, C. F. Claiborne, K. Paulvannan, M. H. D. Postema, R. K. Guy, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 399.
- [29] a) J. Dubois, D. Guénard, F. Guéritte-Voegelein, N. Guedira, P. Potier, B. Gillet, J.-C. Beloeil, *Tetrahedron* **1993**, 49, 6533; b) D. Guénard, F. Guéritte-Voegelein, P. Potier, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 160.
- [30] a) D. Schinzer, A. Limberg, *Spektrum der Wissenschaft* **1997**, August, 38; b) L. Jaenicke, *Chem. unserer Zeit* **1997**, 31, 38.
- [31] a) Z. Yang, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 170; b) D. Schinzer, A. Limberg, A. Bauer, O. M. Böhm, M. Cordes, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 545; c) A. Balog, D. Meng, T. Kamenecka, P. Bertinato, D.-S. Su, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2976; d) G. Höfle, N. Bedford, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1671.
- [32] B. Rosenberg, L. van Camp, T. Krigas, *Nature* **1965**, 205, 698.
- [33] a) B. Rosenberg, E. Renshaw, L. van Camp, J. Hartwick, J. Drobník, *J. Bacteriol.* **1967**, 93, 716; b) B. Rosenberg, L. van Camp, E. B. Grimley, A. Y. Thomson, *J. Biol. Chem.* **1967**, 242, 1347.
- [34] B. Rosenberg, L. van Camp, J. E. Trosko, V. H. Mansour, *Nature* **1969**, 222, 385.
- [35] A. Eastman, *Cancer Cells* **1990**, 2, 275.
- [36] P. A. Andrews, K. D. Albright, S. B. Howell (Hrsg.) in *Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy*, Plenum, New York, **1991**.
- [37] K. Wang, J. Lu, R. Li, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, 151, 53.

- [38] a) E. Segal, J. B. Le Pecq, *Cancer Res.* **1985**, 45, 492; b) S. E. Miller, A. D. House, *Inorg. Chim. Acta* **1989**, 166, 189; c) P. Umapathy, *Coord. Chem. Rev.* **1989**, 95, 129; d) B. Lippert, W. Beck, *Chem. unserer Zeit* **1983**, 17, 190.
- [39] W. Kaim, B. Schwederski, *Bioanorganische Chemie*, 2., überarb. Aufl., Teubner, Stuttgart, **1995**.
- [40] a) J. Reedijk, *Inorg. Chim. Acta* **1992**, 198-200, 873; b) E. Zangrando, F. Pichierri, L. Randaccio, B. Lippert, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, 156, 275; c) E. Holler in *Metal Complexes in Cancer Chemotherapy* (Hrsg.: B. K. Keppler), VCH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, **1993**, S. 40; d) G. Schröder, B. Lippert, M. Sabat, C. J. L. Lock, R. Faggiani, B. Song, H. Sigel, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 3767; e) M. S. Lüth, B. Song, B. Lippert, H. Sigel, *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 1305.
- [41] a) F. Reeder, F. Gonnet, J. Kozelka, J.-C. Chottard, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1068; b) S. J. Berners-Price, K. J. Barnham, U. Frey, P. J. Sadler, *ibid.* **1996**, 2, 1283; c) F. Gonnet, F. Reeder, J. Kozelka, J.-C. Chottard, *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 1653.
- [42] a) D. B. Zamble, S. J. Lippard, *Trends Biochem. Sci.* **1995**, 20, 435; b) B. Rosenberg, *Cancer* **1985**, 55, 2303; c) S. E. Sherman, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **1987**, 87, 1153; d) S. J. Brown, C. S. Chow, S. J. Lippard in *Encyclopedia of Inorganic Chemistry, Vol. 6* (Hrsg.: R. B. King), John Wiley & Sons, Inc., New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, **1994**, S. 3305-3315.
- [43] a) W. P. Johnson, A. M. Mazard, J. Escalie, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 6376; b) S. L. Bruhn, J. H. Toney, S. J. Lippard in *Progress in Inorganic Chemistry: Bioinorganic Chemistry, Vol. 38* (Hrsg.: S. J. Lippard), John Wiley & Sons, Inc., New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, **1990**, S. 477-516; c) K. Sugawara, J. M. Y. Ng, C. Masutani, S. Iwai, P. J. van der Spek, A. P. M. Eker, F. Hanaoka, D. Bootsma, J. H. J. Hoeijmakers, *Molecular Cell* **1998**, 2, 223; d) M. Wakasugi, A. Sancar, *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 18759.
- [44] Z. Guo, P. J. Sadler, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1619.
- [45] a) D. Yang, S. S. G. E. van Boom, J. Reedijk, J. H. van Boom, A. H.-J. Wang, *Biochemistry* **1995**, 34, 12912; b) G. Schröder, J. Kozelka, M. Sabat, M.-H. Fouchet, R. Beyerle-Pfnür, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 1647; c) G. Schröder, M. Sabat, I. Baxter, J. Kozelka, B. Lippert, *ibid.* **1997**, 36, 490.
- [46] P. A. Andrews, S. B. Howell, *Cancer Cells* **1990**, 2, 35.



- [47] K. J. Barnham, S. J. Berners-Price, T. A. Frenkiel, U. Frey, P. J. Sadler, *Angew. Chem.* **1995**, *197*, 2040.
- [48] H. Huang, L. Zhu, B. R. Reid, G. P. Drobny, P. B. Hopkins, *Science* **1995**, *270*, 1842.
- [49] a) P. M. Takahara, A. C. Rosenzweig, C. A. Frederick, S. J. Lippard, *Nature* **1995**, *377*, 649; b) P. M. Takahara, C. A. Frederick, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12309; c) A. Gelasco, S. J. Lippard, *Biochemistry* **1998**, *37*, 9230; d) S. U. Dunham, S. U. Dunham, C. J. Turner, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5395; e) E. R. Jamieson, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2470; f) B. Andersen, E. Bernal-Méndez, M. Leng, E. Sletten, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1201.
- [50] a) S. Borman, *Chem. Eng. News* **1995**, Oktober, 6; b) A. Grohmann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1996**, *44*, 130.
- [51] a) S. J. Lippard, J. M. Berg, *Bioanorganische Chemie*, Spektrum, Akad. Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, **1995**; b) P. M. Pil, S. J. Lippard, *Science* **1992**, *256*, 234; c) C. S. Chow, J. P. Whitehead, S. J. Lippard, *Biochemistry* **1994**, *33*, 15124; d) G. Chu, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 787; e) J. Reedijk, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 801; f) U.-M. Ohndorf, J. P. Whitehead, N. L. Raju, S. J. Lippard, *Biochemistry* **1997**, *36*, 14807; g) E. E. Trimmer, D. B. Zamble, S. J. Lippard, J. M. Essigmann, *ibid.* **1998**, *37*, 352; h) E. R. Jamieson, M. P. Jacobson, C. M. Barnes, C. S. Chow, S. J. Lippard, *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 12346; i) A. Grove, A. Galeone, E. Yu, L. Mayol, E. P. Geiduschek, *J. Mol. Biol.* **1998**, *282*, 731; j) T. Ise, G. Nagatani, T. Imamura, K. Kato, H. Takano, M. Nomoto, H. Izumi, H. Ohmori, T. Okamoto, T. Ohga, T. Uchiu-mi, M. Kuwano, K. Kohno, *Cancer Res.* **1999**, *59*, 342.
- [52] E. R. Jamieson, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2467.
- [53] J. Reedijk, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2499.
- [54] a) D. B. Zamble, S. J. Lippard in *Cisplatin – Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug* (Hrsg.: B. Lippert), Wiley-VCH, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, **1999**, S. 73-110; b) A. Eastman, *ibid.*, S. 111-134; c) G. Villani, N. T. Le Gac, J.-S. Hoffmann, *ibid.*, S. 135-157; d) J.-M. Malinge, M. Leng, *ibid.*, S. 159-180.
- [55] D. B. Zamble, D. Mu, J. T. Reardon, A. Sancar, S. J. Lippard, *Biochemistry* **1996**, *35*, 10004.

- [56] a) W. I. Sundquist, D. P. Bancroft, L. Chassot, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8559; b) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (Hrsg.), *Solide Tumoren*, 1. Aufl., W. Zuckschwerdt Verlag, München, Bern, Wien, New York, **1996**.
- [57] M. E. Heim in *Metal Complexes in Cancer Chemotherapy* (Hrsg.: B. K. Keppler), VCH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, **1993**, S. 9-24.
- [58] N. Becker in *Krebsforschung heute (Berichte aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum)* (Hrsg.: Deutsches Krebsforschungszentrum), Steinkopff, Darmstadt, **1995**, S. 77-81.
- [59] E. Günther, J. Engel, *Pharmazeutische Zeitung*, **1993**, 23, 11.
- [60] a) D. D. Von Hoff, R. Schilsky, C. M. Reichert, R. L. Reddick, M. Rosenzweig, R. C. Young, F. M. Muggia, *Cancer Treat. Rep.* **1979**, *63*, 1527; b) R. Safirstein, J. Winston, M. Goldstein, D. Moel, S. Dikman, J. Guttenplan, *Am. J. Kidney Dis.* **1986**, *8*, 356; c) A. Löser, J. Hoß, *Krebsbehandlung mit Strahlen- und Chemotherapie*, TRIAS-Thieme Hippokrates Enke, Stuttgart, **1990**.
- [61] D. R. Gandara, E. A. Perez, V. Wiebe, M. W. De Gregorio, *Semin. Oncol.* **1991**, *18*, 49.
- [62] a) W. R. Waud, *Cancer Res.* **1987**, *47*, 6549; b) P. A. Andrews, S. Velury, S. C. Mann, S. B. Howell, *Cancer Res.* **1988**, *48*, 68; c) R. J. Parker, A. Eastman, F. Bostick-Bruton, E. Reed, *J. Clin. Invest.* **1991**, *87*, 772; d) T. Ohmori, K. Nishio, S. Ohta, N. Kubota, M. Adachi, K. Komiya, N. Saijo, *Int. J. Cancer* **1994**, *57*, 111; e) R. Fujii, M. Mutoh, T. Sumizawa, Z. S. Chen, Y. Yoshimura, S. Akiyama, *J. Natl. Cancer Inst.* **1994**, *86*, 1781; f) S. W. Johnson, D. Shen, I. Pastan, M. M. Gottesman, T. C. Hamilton, *Exp. Cell Res.* **1996**, *226*, 133; g) L. R. Kelland, S. Y. Sharp, C. F. O'Neill, F. I. Raynaud, P. J. Beale, I. R. Judson, *J. Inorg. Biochem.* **1999**, *77*, 111.
- [63] a) G. Batist, B. C. Behrends, R. Makuch, T. C. Hamilton, A. G. Katki, K. G. Loui, C. E. Myers, R. F. Ozols, *Biochem. Pharmacol.* **1986**, *35*, 2257; b) C. R. Wolf, I. P. Hayward, S. S. Lawrie, K. Buckton, M. A. McIntyre, D. J. Adams, A. D. Lewis, A. R. Scott, J. F. Smyth, *Int. J. Cancer* **1987**, *39*, 696; c) V. M. Richon, N. Schulte, A. Eastman, *Cancer Res.* **1987**, *47*, 2956; d) S. Sekiya, T. Oosaki, S. Andoh, N. Suzuki, M. Akaboshi, H. Takamizawa, *Eur. J. Cancer Res. and Clin. Oncol.* **1989**, *25*, 429; e) P. A. Andrews, M. P. Murphy, S. B. Howell, *Eur. J. Cancer Res. and Clin. Oncol.*

- 1989, 25, 619; f) M. Dietel, *Pathol. Res. Pract.* **1991**, 187, 892; g) D. Oudard, J. P. Marie, E. Pujade-Lauraine, *Bull. Cancer* **1996**, 83, 609; h) B. Savas, G. Arslan, T. Gelen, G. Karpuzoglu, C. Ozkaynak, *Anticancer Res.* **1999**, 19, 4413.
- [64] a) S. L. Lelley, A. Baus, B. A. Teicher, M. P. Hacker, D. H. Hamer, J. S. Lazo, *Science* **1988**, 241, 1813; b) Y. Kondo, S. M. Kuo, S. C. Watkins, J. S. Lazo, *Cancer Res.* **1995**, 55, 474; c) T. Okabe-Yamada, H. Okabe-Yamada, Y. Kashima, R. Doi, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1995**, 133, 233; d) S. V. Singh, B. H. Xu, J. P. Jani, E. O. Emerson, M. G. Backes, C. Rihn, D. Scalamogna, N. Stemmler, S. Specht, K. Blanock, *Int. J. Cancer* **1995**, 61, 431; e) Y. Hishikawa, S. Abe, S. Kinugasa, H. Yoshimura, N. Monden, M. Igarashi, M. Tachibana, N. Nagasue, *Oncology* **1997**, 54, 342; f) P. Perego, S. Romanelli, N. Carenini, I. Magnani, R. Leone, A. Bonetti, A. Paolicchi, F. Zunino, *Ann. Oncol.* **1998**, 9, 423; g) Y. Okazaki, N. Miura, M. Satoh, N. Imura, A. Naganuma, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1998**, 245, 815; h) J. Rassweiler, P. Alken, *Urol. Res.* **1999**, 27, 157; i) T. Yasuno, T. Matsumura, T. Shikata, J. Inazawa, T. Sakabe, S. Tsuchida, T. Takahata, S. Miyairi, A. Naganuma, T. Sawada, *Anticancer Res.* **1999**, 19, 4049; j) D. Vandier, V. Calvez, L. Massade, A. Gouyette, L. Mickley, T. Fojo, O. Rixe, *J. Natl. Cancer Inst.* **2000**, 92, 642.
- [65] a) A. Eastman, N. Schulte, *Biochemistry* **1988**, 27, 4730; b) H. Masuda, R. F. Ozols, G.-M. Lai, A. Fojo, M. Rothenberg, T. C. Hamilton, *Cancer Res.* **1988**, 48, 5713; c) H. Masuda, T. Tanaka, I. Kusaba, *Cancer Res.* **1990**, 50, 1863.
- [66] T. A. Connors, M. Jones, W. C. Ross, P. D. Braddock, A. R. Khokhar, M. L. Tobe, *Chem. Biol. Inter.* **1972**, 5, 415.
- [67] a) L. R. Comis, *Oncology* **1993**, 50, 37; b) J. B. Vermorken, W. W. ten-Bokkel-Huinink, E. A. Eisenhauer, G. Favalli, D. Belpomme, P. F. Conte, S. B. Kaye, *Ann. Oncol.* **1993**, 4, 41; c) A. H. Calvert, *Semin. Oncol.* **1997**, 24, 85; d) R. S. Go, A. A. Adjei, *J. Clin. Oncol.* **1999**, 17, 409; e) P. Bonomi, *Semin. Oncol.* **1999**, 26, 55.
- [68] Z. Guo, P. J. Sadler, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1610.
- [69] a) E. Raymond, S. G. Chaney, A. Taamma, E. Cvitkovic, *Ann. Oncol.* **1998**, 9, 1053; b) F. Levi, *J. Pharm. Pharmacol.* **1999**, 51, 891; c) S. Giaccetti, B. Perpoint, R. Zidani, N. Le-Bail, R. Faggiuolo, C. Focan, P. Chollet, J. F. Llory, Y. Letourneau, B. Couderc, F. Bertheaut-Cvitkovic, D. Larregain-Fournier, A. LeRol, S. Walter, R. Adam, J. L. Misset, F. Levi, *J. Clin. Oncol.* **2000**, 18, 136.

- [70] a) C. Sessa, C. Minoia, A. Ronchi, M. Zicchetti, J. Bauer, M. Borner, J. DeJong, O. Pagani, J. Renard, C. Weil, M. D'Incalci, *Ann. Oncol.* **1998**, *9*, 1315; b) C. F. O'Neill, B. Koberle, J. R. Masters, L. R. Kelland, *Br. J. Cancer* **1999**, *81*, 1294; c) E. Fokkema, H. J. Groen, J. Bauer, D. R. Uges, C. Weil, I. E. Smith, *J. Clin. Oncol.* **1999**, *17*, 3822; d) E. Fokkema, E. G. de-Vries, S. Meijer, H. J. Groen, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2000**, *45*, 89.
- [71] a) R. Abele, M. Clavel, S. Monfardini, U. Brutsch, J. Renard, M. van-Glabbecke, H. M. Pinedo, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* **1987**, *23*, 387; b) M. Clavel, S. Monfardini, S. Gundersen, S. Kaye, P. Siegenthaler, J. Renard, M. van-Glabbecke, H. M. Pinedo, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* **1988**, *24*, 1345; c) W. Zhong, Q. Zhang, Y. Yan, S. Yue, B. Zhang, W. Tang, *J. Inorg. Biochem.* **1997**, *66*, 159; d) J. M. Perez, M. Camazon, A. Alvarez-Valdes, A. G. Quiroga, L. R. Kelland, C. Alonso, M. C. Navarro-Ranninger, *Chem. Biol. Interact.* **1999**, *117*, 99.
- [72] a) W. D. Figg, M. C. Christian, R. Lush, C. J. Link, P. Davis, E. Kohn, G. Sarosy, M. L. Rothenberg, R. B. Weiss, N. Ryan, J. Jacobs, E. Reed, *Biopharm. Drug Dispos.* **1997**, *18*, 347; b) F. R. Luo, S. D. Wyrick, S. G. Chaney, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1999**, *44*, 19; c) K. D. Tutsch, R. Z. Arzoomanian, D. Alberti, M. B. Tombes, C. Feierabend, H. I. Robins, D. R. Spriggs, G. Wilding, *Invest. New Drugs* **1999**, *17*, 63.
- [73] a) A. Pasini, F. Zunino, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 632; b) B. K. Keppler, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1987**, *35*, 1029.
- [74] a) S. Hanessian, J. Wang, *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 896; b) B. D. Evans, K. S. Raju, A. H. Calvert, S. J. Harland, E. Wiltshaw, *Cancer Treat. Rep.* **1983**, *67*, 997; c) I. E. Smith, S. J. Harland, B. A. Robinson, B. D. Evans, L. C. Goodhart, A. H. Calvert, J. Yarnold, J. P. Glees, J. Baker, H. T. Ford, *ibid.* **1985**, *69*, 43.
- [75] a) J. H. Burchenal, G. Irani, K. Kern, L. Lokys, J. Turkevich in *Recent Results in Cancer Research, Vol. 74* (Hrsg.: G. Mathe, F. M. Muggia), Springer-Verlag, Berlin, **1980**, S. 146-155; b) M. Filipová-Voprsálová, J. Drobník, B. Srámek, J. Kvetina, *J. Controlled Release* **1991**, *17*, 89; c) J. H. Burchenal, K. Kalaher, K. Dew, L. Lokys, *Cancer Treat. Rep.* **1979**, *63*, 1493; d) P. Schwartz, S. J. Meischen, G. R. Gale, L. M. Atkins, A. B. Smith, E. M. Walker, *ibid.* **1977**, *61*, 1519; e) D. P. Kelsen, H. Scher, N. Alcock, B. Leyland-Jones, A. Donner, L. Williams, G. Greene, J. H. Burchenal, C. Tan, F. S. Philips, C. W. Young, *Cancer Res.* **1982**, *42*, 4831.

- [76] C. H. M. Versantvoort, H. J. Broxterman, T. R. Bagrij, J. Scheper, P. R. Twentyman, *Br. J. Cancer* **1995**, *72*, 85.
- [77] Y. Chen, Z. Guo, S. Parsons, P. J. Sadler, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 672.
- [78] a) L. R. Kelland, C. F. J. Barnard, K. J. Mellish, M. Jones, P. M. Goddard, M. Valenti, A. Bryant, B. A. Murrer, K. R. Harrap, *Cancer Res.* **1994**, *54*, 5618; b) K. Lemma, T. Shi, L. I. Elding, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 1728.
- [79] a) N. Farrell, T. G. Appleton, Y. Qu, J. D. Roberts, A. P. Soares Fontes, K. A. Skov, P. Wu, Y. Zou, *Biochemistry* **1995**, *34*, 15480; b) S. Borman, *Chem. Eng. News* **1995**, Dezember, 39; c) U. Bierbach, T. W. Hambley, N. Farrell, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 708; d) U. Bierbach, J. D. Roberts, N. Farrell, *ibid.* **1998**, *37*, 717; e) M. S. Davies, J. W. Cox, S. J. Berners-Price, W. Barklage, Y. Qu, N. Farrell, *ibid.* **2000**, *39*, 1710; f) U. Bierbach, M. Sabat, N. Farrell, *ibid.* **2000**, *39*, 1882; g) S. Komeda, M. Lutz, A. L. Spek, M. Chikuma, J. Reedijk, *ibid.* **2000**, *39*, 4230.
- [80] a) B. D. Palmer, H. H. Lee, P. Johnson, B. C. Baguley, G. Wickham, L. P. G. Wake-  
lin, W. D. McFadyen, W. A. Denny, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 3008; b) V. Murray, H.  
Motyka, P. R. England, G. Wickham, H. H. Lee, W. A. Denny, D. W. McFadyen, *Bio-  
chemistry* **1992**, *31*, 11812; c) V. Murray, H. Motyka, P. R. England, G. Wickham, H.  
H. Lee, W. A. Denny, D. W. McFadyen, *Biochemistry* **1992**, *267*, 18805; d) E. Wong,  
C. M. Giandomenico, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2451.
- [81] A. R. Khokhar, S. Albaker, T. Brown, R. Perez-Soler, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 325.
- [82] O. Raab, *Z. Biol.* **1900**, *39*, 524.
- [83] H. von Tappeiner, A. Jesionek, *Münch. Med. Wochenschr.* **1903**, *47*, 2042.
- [84] E. Meyer-Betz, *Arch. Dtsch. Klin. Med.* **1913**, *112*, 476.
- [85] H. Auler, G. Banzer, *Z. Krebsforsch.* **1942**, *53*, 65.
- [86] F. H. J. Figge, G. S. Weiland, L. O. J. Maganiello, *Roy. Soc. Exp. Biol. Med.* **1948**, *68*,  
640.
- [87] S. Schwartz, K. Absolon, H. Vermund, *Univ. Minnesota Med. Bull.* **1955**, *7*, 7.
- [88] R. L. Lipson, F. J. Blades, A. M. Olsen, *J. Natl. Cancer Inst.* **1961**, *26*, 1.
- [89] T. J. Dougherty, *Photochem. Photobiol.* **1987**, *45*, 879.
- [90] T. J. Dougherty, *Photochem. Photobiol.* **1993**, *58*, 895.

- [91] a) P. Schlag, M. Hünnerbein, J. Stern, J. Gahlen, G. Grasclew, *Dtsch. med. Wschr.* **1991**, *116*, 619; b) T. J. Dougherty in *Innovations in Radiation Oncology* (Hrsg.: H. R. Withers, L. J. Peters), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **1988**; c) D. Jocham, *Münch. Med. Wochenschr.* **1991**, *15*, 20; d) H. I. Pass, *J. Natl. Cancer Inst.* **1993**, *85*, 443.
- [92] a) T. J. Dougherty, B. W. Henderson (Hrsg.), *Photodynamic Therapy, Basic Principles and Clinical Applications*, Marcel Dekker, New York, **1991**; b) D. Jocham in *Photodynamic Tumor Therapy (2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> Generation Photosensitizers)* (Hrsg.: J. G. Moser), Harwood Academic Publishers, Amsterdam, **1998**.
- [93] Verschiedene Artikel in *Photochem. Photobiol.* **1997**, *65*, 387-422.
- [94] L. K. Lee, C. Whitehurst, M. L. Pantelides, J. V. Moore, *Photochem. Photobiol.* **1995**, *62*, 882.
- [95] J. G. Moser in *Photodynamic Tumor Therapy (2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> Generation Photosensitizers)* (Hrsg.: J. G. Moser), Harwood Academic Publishers, Amsterdam, **1998**.
- [96] C. S. Foote, *Photochem. Photobiol.* **1991**, *54*, 659.
- [97] a) D. Wöhrle, M. W. Tausch, W.-D. Stohrer, *Photochemie – Konzepte, Methoden, Experimente*, Wiley-VCH, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, **1998**; b) B. Roeder in *Photodynamic Tumor Therapy (2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> Generation Photosensitizers)* (Hrsg.: J. G. Moser), Harwood Academic Publishers, Amsterdam, **1998**.
- [98] M. Prein, W. Adam, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 519.
- [99] a) L. I. Grossweiner, *ACS Symp. Ser. (Porphyrin Pesticides)* **1994**, *559*, 255; b) B. W. Henderson, T. J. Dougherty, *Photochem. Photobiol.* **1992**, *55*, 145; c) K. Berg, J. Moan, *ibid.* **1997**, *65*, 403; d) C. J. Gomer, N. Rucker, A. Ferrario, S. Wong, *Radiat. Res.* **1989**, *120*, 1; e) N. Rebeiz, K. W. Kelley, C. A. Rebeiz, *ACS Symp. Ser. (Porphyrin Pesticides)* **1994**, *559*, 233.
- [100] J. Cadet, M. Berger, C. Decarroz, J. R. Wagner, J. E. van Lier, Y. M. Ginot, P. Viny, *Biochimie* **1986**, *68*, 813.
- [101] a) L. Milgrom, S. MacRobert, *Chem. Br.* **1998**, *34/5*, 45; b) R. R. Anderson, J. A. Parrish, *J. Invest. Dermatol.* **1981**, *77*, 13; c) B. C. Wilson, W. P. Jeeves, D. M. Lowe,

- Photochem. Photobiol.* **1985**, 42, 153; d) D. V. Ash, S. B. Brown, *Eur. J. Cancer* **1993**, 29, 1781.
- [102] C. J. Tralan, H. Barr, D. R. Sandmann, M. R. Lewin, S. G. Brown, *Photochem. Photobiol.* **1987**, 46, 777.
- [103] a) R. W. Boyle, D. Dolphin, *Photochem. Photobiol.* **1996**, 64, 469; b) C. J. Gomer, *ibid.* **1991**, 54, 1093.
- [104] M. Scann, *Nature* **1977**, 270, 209.
- [105] a) P. Karlson, *Kurzes Lehrbuch der Biochemie*, 13., neubearb. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1988**, S. 293-296; b) L. Stryer, *Biochemie*, 4. Aufl., Spektrum, Akad. Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, **1996**, S. 721, 734-738, 748, 904, 964, 981, 984.
- [106] a) M. Korbelik, J. Hung, *Photochem. Photobiol.* **1991**, 53, 501; b) D. Kessel, K. Woodbum, *Int. J. Biochem.* **1993**, 25, 1377.
- [107] a) R. H. Pottier, J. C. Kennedy, *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1990**, 8, 1; b) A. J. Barrett, J. C. Kennedy, R. A. Jones, P. Nadeau, R. H. Pottier, *ibid.* **1990**, 6, 309.
- [108] a) J. L. Wike-Hooley, J. Haveman, H. S. Reinhold, *Radiother. Oncol.* **1984**, 2, 343; b) I. F. Tannock, D. Rotin, *Cancer Res.* **1989**, 49, 4373; c) M. Vol'pin, I. Levitin, S. O-sinsky, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2516.
- [109] a) S. B. Brown, T. G. Truscott, *Chem. Br.* **1993**, 29, 955; b) T. J. Dougherty, *Photochem. Photobiol.* **1987**, 46, 569.
- [110] a) M. Dellinger, *Photochem. Photobiol.* **1996**, 64, 182; b) I. Georgakoudi, M. G. Nichols, T. H. Foster, *ibid.* **1997**, 65, 135; c) B. C. Wilson, M. Olivo, G. Singh, *ibid.* **1997**, 65, 166; d) E. E. Kelley, G. R. Buettner, C. P. Burns, *ibid.* **1997**, 65, 576; e) F. Jiang, L. Lilge, B. Logie, Y. Li, M. Chopp, *ibid.* **1997**, 65, 701; f) T. Tsuchida, G. Zheng, R. K. Pandey, W. R. Potter, D. A. Bellnier, B. W. Henderson, H. Kato, T. J. Dougherty, *ibid.* **1997**, 66, 224; g) D. A. Bellnier, W. R. Greco, J. C. Parsons, A. R. Oseroff, A. Kuebler, T. J. Dougherty, *ibid.* **1997**, 66, 237.
- [111] a) R. Hilf, J. J. Havens, S. L. Gibson, *Photochem. Photobiol.* **1999**, 70, 334; b) E. A. Hryhorenko, K. Rittenhouse-Diakun, N. S. Harvey, J. Morgan, C. C. Stewart, A. R. Oseroff, *ibid.* **1998**, 67, 565; c) Z. Xiao, G. G. Miller, T. J. McCallum, K. M. Brown, J. W. Lown, J. Tulip, R. B. Moore, *ibid.* **1998**, 67, 573; d) W. D. Tope, E. V. Ross, N.

- Kollias, A. Martin, R. Gillies, R. R. Anderson, *ibid.* **1998**, 67, 249; e) W. S. L. Strauss, R. Sailer, M. H. Gschwend, H. Emmert, R. Steiner, H. Schneckenburger, *ibid.* **1998**, 67, 363; f) V. Carré, C. Jayat, R. Granet, P. Krausz, M. Guilloton, *ibid.* **1999**, 69, 55; g) D. J. Robinson, H. S. de Bruijn, N. van der Veen, M. R. Stringer, S. B. Brown, W. M. Star, *ibid.* **1999**, 69, 61.
- [112] a) I. Rosenthal in *Phthalocyanines: Properties and Applications*, Vol. 4 (Hrsg.: C. C. Leznoff, A. B. P. Lever), VCH, New York, Weinheim, Cambridge, **1996**, S. 481-514; b) J. W. M. Lagerberg, J. van Steveninck, T. M. A. R. Dubbelman, *Photochem. Photobiol.* **1998**, 67, 729; c) C. Y. Anderson, K. Freye, K. A. Tubesing, Y.-S. Li, M. E. Kenney, H. Mukhtar, C. A. Elmets, *ibid.* **1998**, 67, 332; d) A. D. Scully, R. B. Ostler, A. J. MacRobert, A. W. Parker, C. de Lara, P. O'Neill, D. Phillips, *ibid.* **1998**, 67, 199; e) G. Tapia, A. Galetovic, E. Lemp, E. Pino, E. Lissi, *ibid.* **1999**, 70, 499; f) T. J. Farrell, B. C. Wilson, M. S. Patterson, M. C. Olivo, *ibid.* **1998**, 68, 394; g) J. C. Reddan, C. Y. Anderson, H. Xu, S. Hrabovsky, K. Freye, R. Fairchild, K. A. Tubesing, C. A. Elmets, *ibid.* **1999**, 70, 72; h) V. C. Colussi, D. K. Feyes, J. W. Mulvihill, Y.-S. Li, M. E. Kenney, C. A. Elmets, N. L. Oleinick, H. Mukhtar, *ibid.* **1999**, 69, 236; i) N. Bresseur, R. Langlois, C. La Madeleine, R. Ouellet, J. E. van Lier, *ibid.* **1999**, 69, 345; j) A. C. E. Moor, A. E. Wagenaars-van Gompel, R. C. A. Hermanns, J. van der Meulen, J. Smit, J. Wilschut, A. Brand, T. M. A. R. Dubbelman, J. VanStevenick, *ibid.* **1999**, 69, 353; k) D. J. Ball, S. Mayhew, S. R. Wood, J. Griffiths, D. I. Vernon, S. B. Brown, *ibid.* **1999**, 69, 390; l) J. He, M.-F. Horng, J. T. Deahl, N. L. Oleinick, H. H. Evans, *ibid.* **1998**, 67, 720.
- [113] a) T. G. Gantchev, J. E. van Lier, *Photochem. Photobiol.* **1995**, 62, 123; b) M. J. Cook, I. Chambrier, S. J. Cracknell, D. A. Mayes, D. A. Russel, *ibid.* **1995**, 62, 542; c) M. Paardekooper, A. E. van Gompel, J. van Steveninck, P. J. A. van den Broek, *ibid.* **1995**, 62, 561; d) M. J. Cook, I. Chambrier, S. J. Cracknell, D. A. Mayes, D. A. Russel, *ibid.* **1995**, 62, 542; e) P. Margaron, M.-J. Grégoire, V. Šcasnár, H. Ali, J. E. van Lier, *ibid.* **1996**, 63, 217; f) D. S. Lawrence, D. G. Whitten, *ibid.* **1996**, 64, 923; g) S. R. Wood, J. A. Hollroyd, S. B. Brown, *ibid.* **1997**, 65, 397; h) J. He, H. E. Larkin, Y.-S. Li, B. D. Rihter, S. I. A. Zaidi, M. A. J. Rodgers, H. Mukhtar, M. E. Kenney, N. L. Oleinick, *ibid.* **1997**, 65, 581; i) M. J. H. Witjes, A. J. G. Mank, O. C. Speelman, R. Posthumus, C. A. A. M. Nooren, J. M. Nauta, J. L. N. Roodenburg, W. M. Star, *ibid.* **1997**, 65, 685; j) C. Anderson, S. Hrabovsky, Y. McKinley, K. Tubesing, H.-P. Tang, R. Dunbar, H. Mukhtar, C. A. Elmets, *ibid.* **1997**, 65, 895; k) Q. Peng, J. Moan, *Br. J.*



- Cancer* **1995**, 72, 565; l) U. Isele, K. Schieweck, R. Kessler, P. van Hoogevest, H.-G. Capraro, *J. Pharm. Sci.* **1995**, 84, 166; m) C. M. Allen, W. M. Sharman, J. E. van Lier, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2001**, 5, 161.
- [114] J. Moan, J. T. H. M. van den Akker, P. Juzenas, L. W. Ma, E. Angell-Petersen, Ø. B. Gadmar, V. Iani, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2001**, 5, 170.
- [115] a) M. Landthaler, R.-M. Szeimies in *Blick in die Wissenschaft, Forschungsmagazin der Universität Regensburg*, Heft 5, **1994**, S. 22; b) D. J. Robinson, H. S. de Bruijn, N. van der Veen, M. R. Stringer, S. B. Brown, W. M. Star, *Photochem. Photobiol.* **1998**, 67, 140; c) J. Kloek, W. Akkermans, G. M. J. Beijersbergen van Henegouwen, *ibid.* **1998**, 67, 150; d) A. Orenstein, G. Kostenich, Y. Kopolovic, T. Babushkina, Z. Malik, *ibid.* **1999**, 69, 703; e) A. Curnow, B. W. McIlroy, M. J. Postle-Hacon, A. J. MacRobert, S. G. Brown, *ibid.* **1999**, 69, 71; f) E. A. Hryhorenko, A. R. Oseroff, J. Morgan, K. Rittenhouse-Diakun, *ibid.* **1999**, 69, 560; g) F. Lin, P. G. Geiger, W. Korytowski, A. W. Girotti, *ibid.* **1999**, 69, 375; h) J. C. Kennedy, R. H. Pottier, *ACS Symp. Ser. (Porphyric Pesticides)* **1994**, 559, 291; i) Q. Peng, K. Berg, J. Moan, M. Kongshaug, J. M. Nesland, *Photochem. Photobiol.* **1997**, 65, 235; j) S. L. Gibson, J. J. Havens, T. H. Foster, R. Hilf, *ibid.* **1997**, 65, 416; k) C. Fritsch, J. Batz, K. Bolsen, K.-W. Schulte, M. Zumdick, T. Ruzicka, G. Goerz, *ibid.* **1997**, 66, 114; l) H. Messmann, F. Kullmann, T. Wild, R. Knuechel-Clarke, J. Rüschhoff, V. Gross, J. Schölmerich, A. Holstege, *Endoscopy* **1998**, 30, 333; m) H. Messmann, R. Knuechel, E. Endlicher, T. Hauser, R.-M. Szeimies, F. Kullmann, W. Bäuml, J. Schölmerich, *Dtsch. med. Wschr.* **1998**, 123, 515; n) S. Eléouet, N. Rousset, J. Carré, L. Bourré, V. Vonarx, Y. Lajat, G. M. J. Beijersbergen van Henegouwen, T. Patrice, *Photochem. Photobiol.* **2000**, 71, 447; o) R. C. Krieg, S. Fickweiler, O. S. Wolfbeis, R. Knuechel, *ibid.* **2000**, 72, 226; p) H. Brunner, F. Hausmann, R. C. Krieg, E. Endlicher, J. Schölmerich, R. Knuechel, H. Messmann, *ibid.* **2001**, 74, 721.
- [116] a) D. Gabel, *Chem. unserer Zeit* **1997**, 31, 235; b) P. G. Spizzirri, J. S. Hill, S. B. Kahl, K. P. Ghiggino, *Photochem. Photobiol.* **1996**, 64, 975; c) J. Tibbitts, J. R. Fike, K. R. Lamborn, A. W. Bollen, S. B. Kahl, *ibid.* **1999**, 69, 587; d) R. L. Rawls, *Chem. Eng. News* **1999**, März, 26.
- [117] V. I. Bregadze, I. G. Sivaev, D. Gabel, D. Wöhrle, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2001**, 5, 767.

- [118] a) A. M. Richter, E. Waterfield, A. K. Jain, *Photochem. Photobiol.* **1990**, 52, 495; b) A. M. Richter, S. Cerruti-Sola, E. D. Sternberg, *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1990**, 5, 231; c) S. C. Lin, C. P. Lin, J. R. Feld, *Curr. Eye Res.* **1994**, 13, 513; d) I. J. MacDonald, T. J. Dougherty, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2001**, 5, 105.
- [119] T. D. Mody, J. L. Sessler, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2001**, 5, 134.
- [120] a) I. Belitchenko, V. Melnikova, L. Bezdetnaya, H. Rezzoug, J. L. Merlin, A. Potapenko, F. Guillemin, *Photochem. Photobiol.* **1998**, 67, 584; b) J. Y. Chen, N. K. Mak, J. M. Wen, W. N. Leung, S. C. Chen, M. C. Fung, N. H. Cheung, *ibid.* **1998**, 68, 545; c) G. M. Garbo, V. H. Fingar, T. J. Wieman, E. B. Noakes III, P. S. Haydon, P. B. Cerrito, D. H. Kessel, A. R. Morgan, *ibid.* **1998**, 68, 561; d) R. Hornung, H. Walt, N. E. A. Crompton, K. E. Keefe, B. Jentsch, G. Perewusnyk, U. Haller, O. R. Köchli, *ibid.* **1998**, 68, 569; e) J. J. Schuitmaker, B. M. de Koster, J. G. R. Elferink, *ibid.* **1998**, 68, 841; f) I. Amit, Z. Malik, D. Kessel, *ibid.* **1999**, 69, 700; g) R. Hornung, M. K. Fehr, J. Monti-Frayne, T. B. Krasieva, B. J. Tromberg, M. W. Berns, Y. Tadir, *ibid.* **1999**, 70, 624; h) G. Wagnieres, C. Hadjur, P. Grosjean, D. Braichotte, J.-F. Savary, P. Monnier, H. van den Berg, *ibid.* **1998**, 68, 382; i) H. J. Hopkinson, D. I. Vernon, S. B. Brown, *ibid.* **1999**, 69, 482; j) D. J. Ball, D. I. Vernon, S. B. Brown, *ibid.* **1999**, 69, 360; k) D. Kessel, R. D. Poretz, *ibid.* **2000**, 71, 94; l) A. Zimmermann, M. Ritsch-Marte, H. Kostron, *ibid.* **2001**, 74, 611; m) L. Kunz, A. J. MacRobert, *ibid.* **2002**, 75, 28.
- [121] a) M. C. Berenbaum, S. L. Akande, R. Bonnett, H. Kaur, S. Ioannou, R. D. White, U. J. Winfield, *Br. J. Cancer* **1986**, 54, 717; b) Z. Malik, I. Amit, C. Rothmann, *Photochem. Photobiol.* **1997**, 65, 389; c) M. E. Milanesio, M. G. Alvarez, E. I. Yslas, C. D. Borsarelli, J. J. Silber, V. Rivarola, E. N. Durantini, *ibid.* **2001**, 74, 14; d) J. W. Buchler, J. R. Simon, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 2615.
- [122] a) K. B. Trauner, R. Gandour-Edwards, M. Bamberg, S. Shortkroff, C. Sledge, T. Hasan, *Photochem. Photobiol.* **1998**, 67, 133; b) G. C. Lin, M. L. Tsoukas, M. S. Lee, S. Gonzáles, C. Vibhagool, R. R. Anderson, N. Kollias, *ibid.* **1998**, 68, 575; c) D. J. Granville, J. G. Levy, D. W. C. Hunt, *ibid.* **1998**, 67, 358; d) B. A. Allison, M. T. Crespo, A. K. Jain, A. M. Richter, Y. N. Hsiang, J. G. Levy, *ibid.* **1997**, 65, 877.
- [123] A. R. Morgan, S. H. Selman in *Photodynamic Therapy of Neoplastic Disease, Vol. I* (Hrsg.: D. Kessel), CRC Press, Boca Raton, FL, **1990**, S. 247-262.

- [124] a) J.-Y. Matroule, A.-C. Hellin, P. Morlière, A.-S. Fabiano, R. Santus, M.-P. Merville, J. Piette, *Photochem. Photobiol.* **1999**, *70*, 540; b) W. R. Potter, B. W. Henderson, D. A. Bellnier, R. K. Pandey, L. A. Vaughan, K. R. Weishaupt, T. J. Dougherty, *ibid.* **1999**, *70*, 781; c) I. J. MacDonald, J. Morgan, D. A. Bellnier, G. M. Paszkiewicz, J. E. Whitaker, D. J. Litchfield, T. J. Dougherty, *ibid.* **1999**, *70*, 789; d) Y.-K. Ho, R. K. Pandey, A. B. Sumlin, J. R. Missert, D. A. Bellnier, T. J. Dougherty in *Photodynamic Therapy: Mechanisms II, Vol. 12* (Hrsg.: T. J. Dougherty), SPIE-Int. Soc. Opt. Eng., Bellingham, WA, **1990**, S. 293-300; e) P. Keller, M. Sowinska, V. Tasseti, F. Heisel, A. Hajri, S. Evrard, J. A. Miehe, J. Marescaux, M. Aprahamian, *Photochem. Photobiol.* **1996**, *63*, 860; f) V. Tasseti, A. Hajri, M. Sowinska, S. Evrard, F. Heisel, L. Q. Cheng, J. A. Miehe, J. Marescaux, M. Aprahamian, *ibid.* **1997**, *65*, 997.
- [125] H. Ali, J. E. van Lier, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2379.
- [126] a) H. Brunner, F. Maiterth, B. Treitinger, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2141; b) H. Brunner, H. Obermeier, R.-M. Szeimies, *ibid.* **1995**, *128*, 173; c) H. Brunner, H. Obermeier, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2305; d) H. Brunner, K.-M. Schellerer, B. Treitinger, *Inorg. Chim. Acta* **1997**, *264*, 67; e) H. Brunner, K.-M. Schellerer, *Chem. Monthly* **2002**, *133*, 679; f) C. Lottner, K.-C. Bart, G. Bernhardt, H. Brunner, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2064; g) C. Lottner, K.-C. Bart, G. Bernhardt, H. Brunner, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2079.
- [127] H. Obermeier, *Dissertation*, Universität Regensburg, **1994**.
- [128] K.-C. Bart, *Dissertation*, Universität Regensburg, **2001**.
- [129] S. L. Gonias, S. F. Pizzo, *J. Biol. Chem.* **1983**, *258*, 5764.
- [130] A. J. Repta, D. F. Long in *Cisplatin, Current Status and New Developments* (Hrsg.: A. W. Prestayko, S. T. Crooke, S. K. Carter), Academic Press, New York, **1980**, S. 285.
- [131] R. Gust, R. Krauser, B. Schmidt, H. Schönenberger, *Inorg. Chim. Acta* **1996**, *250*, 203.
- [132] a) D. Lebwohl, R. Canetta, *Eur. J. Cancer* **1998**, *34*, 1522; b) R. B. Weiss, M. C. Christian, *Drugs* **1993**, *46*, 360.
- [133] a) R. C. Harrison, C. A. McAuliffe, *Inorg. Chim. Acta* **1980**, *46*, L15-L16; b) E. Günther, J. Engel, *Pharmazeutische Zeitung*, **1993**, *23*, 12.
- [134] G. J. Sewell, C. M. Riley, C. G. Rowland, *J. Clin. Pharm. Ther.* **1987**, *12*, 427.
- [135] G. H. W. Milburn, M. R. Truter, *J. Chem. Soc. (A)* **1966**, 1609.

- [136] S. Neidle, I. M. Ismail, P. J. Sadler, *J. Inorg. Biochem.* **1980**, *13*, 205.
- [137] B. Beagley, D. W. J. Cruickshank, C. A. McAuliffe, R. G. Pritchard, A. M. Zaki, *J. Mol. Struct.* **1985**, *130*, 97.
- [138] L. Canovese, L. Cattalini, G. Chessa, M. L. Tobe, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1988**, 2135.
- [139] E. Brandsteterová, F. Kiss, S. Miertus, J. Garaj, *Mikrochim. Acta* **1990**, *3*, 11.
- [140] S. E. Miller, D. A. House, *Inorg. Chim. Acta* **1989**, *166*, 189.
- [141] R. Gust, B. Schnurr, *Chem. Monthly* **1999**, *130*, 637.
- [142] W. A. Nevill, D. S. Frank, R. D. Trepka, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 427.
- [143] W. A. Nevill, D. S. Frank, R. D. Trepka, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 423.
- [144] M. Hanack, K. Riedlinger, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2107.
- [145] a) G. M. Lampman, J. C. Aumiller, *Org. Synth.* **1971**, *51*, 73; b) S. F. Martin, M. S. Dappen, B. Dupre, C. J. Murphy, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3708.
- [146] M. Avram, C. D. Nenitzescu, M. Maxim, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 1424.
- [147] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie, ein weiterführendes Lehrbuch* (Hrsg.: H. J. Schäfer, D. Hoppe, G. Erker), VCH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, **1995**, S. 758-759.
- [148] J. Šafanda, P. Sobotka, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1982**, *47*, 2440.
- [149] C. Beard, A. Burger, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2535.
- [150] a) W. H. Hartung, R. Simonoff, *Org. React.* **1953**, *7*, 263; b) P. N. Rylander, *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, **1979**, Kapitel 15; c) P. N. Rylander, *Hydrogenation Methods*, Academic Press, Orlando, Florida, **1985**, Kapitel 13.
- [151] a) W. A. Nevill, D. S. Frank, R. D. Trepka, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 422; b) P. I. Abell, R. Tien, *ibid.* **1965**, *30*, 4212; c) K. Schwetlick, *Organikum, korrig. Nachdr. der 20. bearb. und erw. Aufl.*, Wiley-VCH, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto, **1999**, S. 454; d) H. Henecka, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl) 4. Auflage* **1952**, Bd. VIII, S. 421-423; e) R. Sustmann, H.-G. Korth, *ibid.*, Bd. E5, S. 231-233.

- [152] a) H. Fischer, H. Orth, *Die Chemie des Pyrrols, Vol. II.1*, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig, **1937**; b) H. Fischer, A. Stern, *Die Chemie des Pyrrols, Vol. II.2*, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig, **1940**.
- [153] G. P. Moss, *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 779.
- [154] E. Vogel, W. Haas, B. Knipp, J. Lex, H. Schmickler, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 445.
- [155] J. B. Kim, F. R. Longo in *Porphyrin Chemistry Advances* (Hrsg.: F. R. Longo), Ann Arbor Science, Ann Arbor, **1979**.
- [156] T. Eicher, S. Hauptmann, *Chemie der Heterocyclen*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1994**, S. 482-491.
- [157] D. Kessel, P. Thompson, *Photochem. Photobiol.* **1987**, 46, 1023.
- [158] S. L. Jaques, S. A. Prahl, *Lasers Surg. Med.* **1987**, 6, 494.
- [159] H. I. Pass, *Chest. Surg. Clin. North Am.* **1991**, 1, 135.
- [160] J. Moan, *J. Photochem. Photobiol. B* **1990**, 5, 521.
- [161] W. S. Caughey, J. O. Alben, W. Y. Fujimoto, J. L. York, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 2631.
- [162] J. B. Neilands, H. Tuppy, *Biochim. Biophys. Acta* **1960**, 38, 351.
- [163] M. Arndt, *Dissertation*, Universität Regensburg, **1998**.
- [164] T. J. Dougherty, *Adv. Photochem.* **1992**, 17, 275.
- [165] J. Mack, N. Kobayashi, C. Leznoff, M. J. Stillman, *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 5624.
- [166] N. G. Gaylord, *Reduction with Complex Metal Hydrides*, Interscience Publishers, New York, London, **1956**, S. 391-543.
- [167] D. Dolphin, *The Porphyrins, Vol. I*, Academic Press, New York, San Francisco, London, **1978**, S. 334.
- [168] L. R. Milgrom, *The Colours of Life: An Introduction to the Chemistry of Porphyrins and Related Compounds*, Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo, **1997**, S. 207-214.
- [169] a) R. W. Horobin, F. Rashid, *Histochemistry* **1990**, 94, 205; b) R. W. Horobin, F. Rashid, *Histochemistry* **1990**, 94, 303.

- [170] a) G. F. Woods, D. N. Kramer, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2246; b) E. P. Kyba, R. C. Helgeson, K. Madan, G. W. Gokel, T. L. Tarnowski, S. S. Moore, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2564; c) B. Dietrich, M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, R. B. Sessions, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 289.
- [171] O. Kocian, K. W. Chiu, R. Demeure, B. Gallez, C. J. Jones, J. R. Thornback, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1994**, 527.
- [172] J.-P. Leblanc, K. Rorrer, H. W. Gibson, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 674.
- [173] A. D. Adler, F. R. Longo, J. D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. Korsakoff, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 476.
- [174] N. Gruber, *Diplomarbeit*, Universität Regensburg, **2000**.
- [175] J. H. van Esch, M. C. Feiters, A. M. Peters, R. J. M. Nolte, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 5541.
- [176] R. P. Bonar-Law, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3623.
- [177] H. R. Christen, F. Vögtle, *Organische Chemie – Von den Grundlagen zur Forschung, Band II*, Otto Salle Verlag, Frankfurt am Main, Verlag Sauerländer, Aarau, Frankfurt am Main, Salzburg, **1990**, S. 388.
- [178] a) D. Mauzerall, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2601; b) D. Mauzerall in *The Porphyrins Vol. II, Part B* (Hrsg.: D. Dolphin), Academic Press, New York, **1978**, S. 91.
- [179] a) J. S. Lindsey, K. A. MacCrum, J. S. Tyhonas, Y.-Y. Chuang, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 579; b) J. S. Lindsey, R. W. Wagner, *ibid.* **1989**, *54*, 828; c) J. S. Lindsey, I. C. Schreiman, H. C. Hsu, P. C. Kearney, A. M. Marguerettaz, *ibid.* **1987**, *52*, 827; d) J. S. Lindsey, H. C. Hsu, I. C. Schreiman, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4969.
- [180] K. Yoshinori, I. Kenji, I. Masaaki, H. Akio, K. Kazuo, *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 1315.
- [181] E. Holler in *Metal Complexes in Cancer Chemotherapy* (Hrsg.: B. K. Keppler), VCH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, **1993**, S. 41.
- [182] R. P. Mariella, R. Raube, *Org. Synth. IV* **1963**, 288.
- [183] N. N. Greenwood, A. Earnshaw, *Chemie der Elemente*, VCH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, **1994**, S. 361-411.

- [184] a) P. Arrizabalaga, P. Castan, J.-P. Laurent, S. Cros, G. François, *Eur. J. Med. Chem. – Chim. Ther.* **1984**, *19*, 501; b) U. Holzinger, *Dissertation*, Universität Regensburg, **1987**.
- [185] D. H. Williams, I. Fleming, *Strukturaufklärung in der organischen Chemie*, 6., überarb. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1991**.
- [186] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1991**, S. 238-239.
- [187] H. Budzikiewicz, *Massenspektrometrie*, 3. Aufl., VCH, Weinheim, **1992**, S. 22.
- [188] J. E. Falk in *Porphyrins and Metalloporphyrins* (Hrsg.: K. M. Smith), Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, Oxford, New York, **1975**, S. 19-28.
- [189] a) M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1991**, S. 101-103; b) J. E. Falk in *Porphyrins and Metalloporphyrins* (Hrsg.: K. M. Smith), Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, Oxford, New York, **1975**, S. 402-405.
- [190] P. S. Pregosin, *Coord. Chem. Rev.* **1982**, *44*, 247.
- [191] C. M. O'Toole in *In Vitro Models for Cancer Research, Vol. IV* (Hrsg.: M. M. Weber), CRC Press, Boca Raton, **1986**, S. 103-125.
- [192] C. Lottner, *Diplomarbeit*, Universität Regensburg, **2000**.
- [193] a) R.-M. Szeimies, R. Hein, W. Bäuml, A. Heine, M. Landthaler, *Acta Derm. Venereol.* **1994**, *74*, 117; b) S. Karren, R.-M. Szeimies, A. Ebert, S. Fickweiler, C. Abels, W. Bäuml, M. Landthaler, *Lasers in Medical Science* **1997**, *12*, 307.
- [194] H. Reile, *Dissertation*, Universität Regensburg, **1991**.
- [195] T. Spruß, G. Bernhardt, E. Schikaneder, H. Schönenberger, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **1991**, *117*, 435.
- [196] a) L. R. Wiseman, J. C. Adkins, G. L. Plosker, K. L. Goa, *Drugs Aging* **1999**, *14*, 459; b) J. L. Misset, H. Bleiberg, W. Sutherland, M. Bekradda, E. Cvitkovic, *Crit. Rev. Oncol./Hematol.* **2000**, *35*, 75.
- [197] a) J. Reedijk, *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 181; b) J. L. Butour, P. Alvinerie, J. P. Souchard, P. Colson, C. Houssier, N. P. Johnson, *Eur. J. Biochem.* **1991**, *202*, 975.
- [198] STOE, IPDS-Software, Version 2.89, STOE & CIE, **1998**.

- [199] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, *J. Appl. Cryst.* **1993**, 26, 343.
- [200] G. M. Sheldrick, SHELXL-97, Universität Göttingen, **1997**.



## 10 Dank

An dieser Stelle möchte ich allen Mitarbeitern des Lehrstuhls für ihre Kollegialität und stete Hilfsbereitschaft danken.

Mein besonderer Dank gilt darüber hinaus:

Frau B. Treitinger, die mir mit ihrem Engagement und ihrer Einsatzbereitschaft eine große Unterstützung bei den praktischen Arbeiten war.

Herrn Dr. T. Burgemeister, Herrn F. Kastner, Frau N. Pustet, Frau A. Schramm, Frau G. Stühler und Frau R. Brunner-Ploss für die Aufnahme der zahlreichen NMR-Spektren.

Herrn Dr. K. K. Mayer, Herrn J. Kiermeier und Herrn W. Söllner für die Aufnahme der Massenspektren.

Herrn G. Wandinger, Herrn H. Schüller und Frau S. Stempfhuber für die Durchführung der Elementaranalysen.

Herrn Dr. M. Zabel und Herrn A. Dietrich für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen.

Herrn C. Lottner, Frau R. Liebl und Frau S. Bollwein, deren Hilfsbereitschaft wesentlich zum Gelingen der Zellkulturuntersuchungen beitrug.

Herrn Dr. K.-C. Bart, Herrn F. Hausmann und Herrn C. Lottner für den kollegialen Austausch auf unserem gemeinsamen Weg zu neuen Wirkstoffen und den ein oder anderen Denkanstoß.

Meinen Freunden und Kollegen A. Köllnberger, M. Schönherr, M. Weber und C. Zettler für die zahlreichen privaten Unternehmungen und die Diskussionen bei unserer täglichen Mittagsrunde.

Mein außerordentlicher Dank gebührt meinen Eltern und Großeltern, die mir dieses Studium ermöglicht haben und mir den notwendigen Rückhalt in all den Jahren gaben.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei meiner Frau Jasmin bedanken, die mir ein Übermaß an Geduld entgegengebracht hat und mir durch ihre Liebe ein starker Beistand war.